First Canadian Symposium

on Non-Gonococcal Urethritis and Human Trichomoniasis

Premier Symposium Canadien

sur les urétrites non gonococciques et la trichomonase humaine

Erstes Kanadisches Symposium

über nicht gonorrhoische Urethritis und menschliche Trichomoniasis

Montreal 1959

edited by · rédigé par · herausgegeben von

ZOLTAN GALLAI and LUCIEN SYLVESTRE
Montreal – Canada



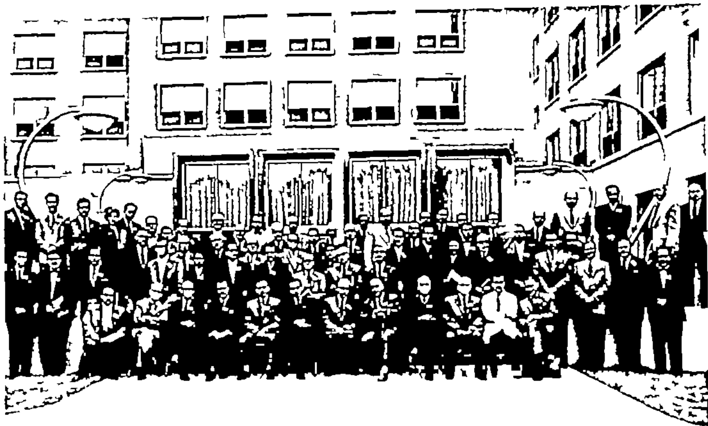
BASEL (Schweiz) S. KARGER NEW YORK

Parts 1 and 2 are simultaneously published as vol. 9, nos. 3-6 of
UROLOGIA INTERNATIONALIS

and

Parts 3 and 4 as Supplement to
vol. 149 of GYNAECOLOGIA.

Printed in Switzerland by Buchdruckerei Aargauer Tagblatt AG, Aarau, and
Buchdruckerei Werner Bischoff AG, Basel
Clichés: Aberegg-Steiner [illegible] Bern, and Steiner & Co. AG, Basel



The Delegates

Les Délégués

HONORARY COMMITTEE — COMITÉ D'HONNEUR

Chairman – Président

P[illegible]UL BOURGEOIS, M.D. General Director of Notre-Dame Hospital. Directeur Général de l'Hôpital Notre Dame

Members – Membres

The Honourable – L'Honorable WALDO J. MONTEITH, Minister of National Health and Welfare – Ministre de la Santé Nationale et du Bien-Etre Social.

The Honourable – L'Honorable ARTHUR LECLERC, M.D., Minister of Health of the Province of Quebec – Ministre de la Santé de la Province de Québec.

His Worship – Son Honneur SARTO FOURNIER, Mayor of the City of Montreal – Maire de la Ville de Montréal.

W[illegible] BONIN, M.D. Dean of the Faculty of Medicine, University of Montreal – Doyen de la Faculté de Médecine, Université de Montréal.

LLOYD G. STEVENSON, M.D., Dean of the Faculty of Medicine, McGill University – Doyen de la Faculté de Médecine, Université McGill.

ARMAND FRAPPIER, M.D. Dean of the School of Hygiene and Director of the Instit[illegible] of Microbiology and Hygiene of the University of Montreal – Doyen de l'École d'Hygiène et Directeur d[illegible] l'Institut d[illegible] Microbiologie et d'Hygiène de l'U[illegible]iversité de Montréal.

THOMAS PATERSON, M.D. Delegate of the Canadian Medical Association – Délégué de l'Association Médicale Canadienne.

PIERRE SMITH, M.D. Delegat[illegible] of – Délégué de L'Association des Médecins de Langue Française du Canada.

CHARLES E. HEBERT, M.D., Délégué de – Delegate of The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

F. P. McI[illegible], M.D. Delegat[illegible] of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – Délégué de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada.

[illegible] E. CRAIG, M.D. Délégué de – Delegat[illegible] of The Canadian Dermatological Association.

JEA[illegible] P[illegible] BOURQUE, M.D. Délégué de – Delegate of The Canadian Urological Association.

C[illegible] GENDRON, M.D. Delegat[illegible] of the College of General Practice of Canada – Délégué du Collège de Médecine Générale du Canada.

H[illegible] MARC I[illegible], M.D. Delegate of the College of Physicians [illegible]nd Surgeons of the Pr[illegible]ince of Quebec – Délégué d[illegible] Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Quebec.

J. J. LAROCQUE, M.D. Delegate of – Délégué de La Société d'Obstétrique de la Province de Quebec.

[illegible] M.D. Delegate of – Délégué de L'Association des Dermatologistes et S[illegible]philigraphes de la Province de Québec.

[illegible], M.D. Director of [illegible]he Board of Health of the City of Montreal – Dire[illegible] de Service [illegible]e Santé de la Ville de Montréal.

J[illegible] P[illegible], M.D. Delega[illegible] of – Délégué de La Société Médicale de Montréal.

L[illegible], M.D. Delegue de – Delegate of The Montreal Dermatological Asso[illegible].

CLA[illegible], M.D. Delegate of – Délégué du Club d'Urologie de M[illegible]

ORGANIZING COMMITTEE — COMITÉ D ORGANISATION

Chairman / Président

Lucien Sylvestre

Secretary / Secrétaire

Zoltan Gallai

Members / Membres

Paul Bourgeois
Jean-Paul Beault
Gaudias Choquette
Jacques Ethier
Zoltan Fekete
Lise Fortier
Alberic Marin
George B. Maughan
René Simard

SPEAKERS AT THE SYMPOSIUM
LES CONFÉRENCIERS DU SYMPOSIUM

E. Amino
H. Bauer
J. M. Bedoy
P. Bertrand
J. Brisou
F. B. Carter
J. Caspar
R. D. Catterall
G. Chappaz
W. E. Coutts
G. W. Csonka
A. Darbon
J. M. Desranleau
P. Durel
J. Ethier
Z. Fekete
L. G. Feo
L. Fortier
M. A. Fritz
Z. Gallai
A. Grenelly
J. A. H. Hancock
A. Helal
Shozo Inoue
S. Edna Ikeurza
C. P. Jones
B. H. Kean
A. J. King
P. Kostio
A. B. Kupferberg
W. R. Lang
J. Leculier
M. Magara
D. C. McEwan
H. Mendoze
G. Moustardier
T. Nakabayashi
J. Nakamura
K. Nakano
Th. Nasemann
S. Neyterhaff
C. S. Nicol
F. Nittono
G. [illegible]
V. Panaccio
St. Partenek
A. Perju
P. Popchristov
A. Portal
H. Rockl
M. St. Martin
M. C. Shepard
A. Siboulet
L. Sylvestre
B. Tallman
M. Thiery
W. L. Thomas
E. H. Tomlin
A. Warfelaer
R. R. Willcox
J. O. Williams
V. H. Youngblood

Hôpital Notre Dame

Montréal 24

L'Hôpital Notre-Dame de Montréal a été fondé en 1880 pour le traitement des malades et l'enseignement des sciences médicales.

Depuis ses modestes débuts, il est resté non seulement au premier plan de l'avancement scientifique mais il a progressé d'une façon considérable.

Son affiliation à l'Université de Montréal lui permet de jouer un rôle prépondérant dans l'épanouissement de la médecine Canadienne d'expression Française. Les membres du Conseil d'administration et du Bureau médical, conscients de l'importance du traitement des urétrites non-gonococciques et de la trichomonase humaine, m'ont autorisé d'offrir aux délégués de plus de treize pays l'hospitalité bien connue de Notre-Dame. Les journées du 21 et 22 septembre 1959 demeureront dans son histoire une page mémorable. La collaboration et l'enthousiasme du Comité d'organisation et des participants ont fait un succès de ce symposium.

Je prends la liberté, en cette modeste préface, de souligner d'une façon particulière l'activité et le dévouement inlassables du docteur LUCIEN SYLVESTRE et du docteur ZOLTAN GALLAI. Ils ont accompli en quelques mois un travail gigantesque.

A monsieur FRANÇOIS AVON, vice-président de la Maison Poulenc, j'adresse mes plus chaleureux remerciements pour sa très généreuse contribution financière.

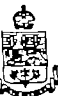
A l'Honorable J. WALDO MONTEITH, ministre de la Santé Nationale et du Bien Etre Social, je veux exprimer ma très vive reconnaissance pour son gracieux patronage.

Auprès de l'Honorable ARTHUR LECLERC, ministre de la Santé de la Province de Québec, je me fais l'interprète de notre gratitude pour l'octroi substantiel qui, maintenant, permet de diffuser dans toutes les parties du monde ce volume, témoin du magnifique travail accompli en collaboration.

Je vous rappelle les mots de bienvenue de l'Honorable Sénateur SARTO FOURNIER, maire de la Cité et avec lui, je formule le vœu que Montréal, métrop[illegible] du Canada, centre médical international, puisse dans un avenir très prochain [illegible]us accueillir de nouveau.

Montr[illegible] 1 [illegible]ctobre 19[illegible]9

Paul Bourgeois, M. D.
Directeur général de l'Hôpital Notre-Dame



PROVINCE DE QUÉBEC
MINISTÈRE DE LA SANTÉ
CABINET DU MINISTRE

Québec, le 27 octobre 1959

Mon cher docteur

C'est en consignant dans des recueils imprimés les travaux et les résumés des discussions qui ont lieu au cours des congrès scientifiques que l'on assure le développement des connaissances humaines leur diffusion et leur rayonnement.

Aussi est-ce avec plaisir que j'ai appris la nouvelle de votre décision de publier dans un volume le texte des différentes études présentées *lors du Premier Symposium canadien sur les urétrites non-gonococciques et la trichomonase humaine* tenu à l'Hôpital Notre Dame, les 21 et 22 septembre dernier

De telles publications sont extrêmement fécondes et permettent à nos confrères des différentes disciplines médicales de se rendre compte de l'évolution de chacune et de conserver à portée de la main des documents scientifiques de haute tenue. Elles deviennent un véritable baromètre de la vie médicale de la Province de Québec, un registre de nos progrès scientifiques, un jalon important de l'évolution des recherches thérapeutiques.

Permettez moi de vous en féliciter

Arthur Leclerc

Arthur Leclerc, M D
Ministre de la Santé

Monsieur le docteur PAUL BOURGEOIS, M D
Directeur général, Hôpital Notre Dame, Montréal P Q



MINISTER OF NATIONAL HEALTH AND WELFARE
OTTAWA CANADA

It is my privilege to preface this issue of the proceedings of the First Canadian Symposium on non gonococcal urethritis and human trichomoniasis held in Montreal on September 21 and 22, 1959.

The report is both valuable and useful since it crystallizes the thinking of several groups of researchers and clinicians and of many others regarding the complex problems posed today by non-gonococcal urethritis and human trichomoniasis.

It is my hope that this Conference and report will help to provide a better understanding of these diseases and also promote further the international spirit of scientific cooperation and team work.

Waldo J. Monteith
Minister of National Health

INTRODUCTION

L amabilité de mes Collègues m ayant désigné, lors du colloque de Reims, comme l actuel président du Groupe International d Etude de la Trichomonase Humaine, ceci me vaut l honneur de présenter le recueil des rapports et communications discutés au Premier Symposium Canadien sur les Urétrites non-gonococciques j y suis très sensible

NICOLLE a parlé du «Destin des maladies infectieuses» Il est évident que les «U.N G» revêtent de nos jours une importance croissante il n y a cependant pas évidence que ces «blennorrhoïdes» dont DIDAY parlait déjà en 1906 soient plus fréquentes actuellement c est parce que la grande vedette urétrale qu était le gonocoque recule devant les antibiotiques que l on s aperçoit mieux que la scène n est pas vide.

Le sujet vaut l'intérêt que lui portent vénéréologues, urologues et gynécologues la fréquence des U.N G et de leurs équivalents féminins dépasse souvent celle de la gonococcie, les problèmes étiologiques sont à peine posés la gravité des manifestations articulaires ou psychiques parfois associées est indéniable – tout ceci témoignant de notre impuissance thérapeutique.

Cette situation était bien apparue à l Union Internationale contre le Péril Vénérien et les Tréponématoses qui avait organisé le Colloque tenu à Monaco en 1954 au cours duquel furent exposés les divers problèmes dont on attend la solution.

Parallèlement, au cours de ces dernières années, l importance du Trichomonas Vaginalis en pathologie urétro-génitale s est affirmée personne ne doute plus maintenant que ce parasite – parfois saprophyte – ne soit plus souvent cause de vaginites désagréables et d urétrites tenaces et qu il puisse même modifier la glaire cervicale ou végéter dans la prostate ou l épididyme C'est pour faire le point sur la Trichomonase que le Pr G CHAPPAZ avait organisé le remarquable Colloque de Reims, en 1957

Dans l'obscurité étiologique ou nous sommes pour les U N G la culpabilité du Trichomonas apparaît comme une certitude pour un nombre non négligeable de cas et – à Reims – la création du Groupe International d Etude fut décidée afin de favoriser les liaisons entre les chercheurs intéressés et afin de susciter des travaux d ensemble

C'est dans cette perspective que le « C.I.L.T.H. » se félicita de l'initiative des Spécialistes canadiens et leur apporta sa complète collaboration pour que soit placé à Montréal en 195[illegible] un nouveau jalon sur la route de la recherche.

La remarquable réussite du Premier Symposium Canadien est due à l'éminent appui du Dr Paul Bourgeois, Directeur Général de l'Hôpital Notre-Dame, au travail et au prestige du Dr Lucien Sylvestre, Président du Comité d'organisation, à l'activité inlassable et efficace du Dr Zoltan Gallai, Secrétaire, et au soutien total apporté par Monsieur François Avon. Treize nations furent représentées, près de 300 médecins s'inscrivirent et, sous l'autorité des quatre présidents des séances, toute une série de rapports et de communications s'efforcèrent, comme on le verra dans la présente Monographie, de faire le tour du sujet.

Soulignons, en particulier, les débats sur l'origine vénérienne de la Trichomonase, les discussions critiques sur les hypothèses étiologiques, le solide espoir apporté par les résultats d'un dérivé du nitroimidazole en tant que traitement général des affections à Trichomonas.

Ce Symposium est le premier tenu sur ce secteur de la pathologie pour l'entier continent américain, nul doute qu'il ne marque un départ vers de nouveaux progrès et ce sera un juste honneur pour nos amis Canadiens de l'avoir suscité et de l'avoir si bien conduit au succès.

Pierre Durel

Index

Part One — Première partie — Erster Teil

Chapter I — Chapitre I — Kapitel I

Main Lecture – Conférence magistrale – Hauptreferat

Chapter II — Chapitre II — Kapitel II

Free Communications – Communications libres – Freie Vorträge

Part Two — Deuxième partie — Zweiter Teil

Chapter I — Chapitre I — Kapitel I

Main Lecture – Conférence magistrale – Hauptreferat

Chapter II — Chapitre II — Kapitel II

Free Communication – Communications libres – Freie Vorträge

Part Three — Troi I me partie — Dritter Teil

Chapter I — Chapitre I — Kapitel I

M I Leet re Conf rence magistrale H uptreferat

Chapter II Chapitre II — Kapitel II

Free Comm unication Comm nications libres Freie Vorträge

Part Four – Quatrième partie – Vierter Teil

CHAPTER I — CHAPITRE I — KAPITEL I
Main Lecture – Conférence magistrale Hauptreferat

CHAPTER II — CHAPITRE II — KAPITEL II
Free Communications Communications libres – Freie Vorträge

—

Part One — Première partie — Erster Teil

Chapter 1 — Chapitre 1 — Kapitel 1

Main Lecture — Conférence magistrale — Hauptreferat

King A J Urol. Int. 9: 137–145 (1959)

Non Gonococcal Urethritis and Trichomoniasis in the Male

L'urétrite non gonococcique et la trichomonase chez l'homme
Nicht gonorrhoische Urethritis und Trichomonaden-Erkrankungen beim Manne

A. J. King, London, England

The subject which we are to discuss this morning, that of the aetiology and pathogenesis of non-gonococcal urethritis and trichomoniasis in the male, is immensely important and covers a very wide field. It is one of the great unsolved problems of medicine to which, in the past, less than due attention has been paid.

In the limited time at my disposal I cannot hope to cover the whole field and I will attempt to review only those aspects of the subject which seem to me of outstanding importance and to which new information has been added in recent years with some special reference to investigations in, or in association with, my own Department. I propose to discuss the matter under the following headings:

1. Definition and General Description.
2. Prevalence.
3. The Cause.
4. The Complications.

1 Definition and General Description

The term non-gonococcal urethritis is a broad general term which covers many conditions of widely different origins. Paroe (1942) mentioned twelve which had been generally accepted, and Harkness (1950) no less than seventeen. The condition which concerns us is the most prevalent form of non-gonococcal urethritis

which has been called "abacterial urethritis" and "non-specific urethritis" It is usually seen as a low-grade, subacute condition presenting with mucopurulent discharge which is often scanty It is believed to be related to sexual intercourse and has an incubation period which commonly varies from 10 days to 4 weeks. Even on this point experience has varied considerably Table I shows some reports of incubation periods of this condition in recent years

Table I

Incubation Periods Non-Gonococcal Urethritis

	No. of Cases	*Usual Incubation Period*	*Limits*
HARKNESS (1950)	206	10–14 days	5–30 days
BARONE AND GRAHAM (1952)	1500	14–26 days	7 30 days
WILLCOX (1954)	150	Over 7 days (52%)	
GARTMAN AND LEIBOVITZ (1955)	1943	Virtually identical with 543 cases of gonorrhoea	
BOYD, CSONKA AND OATES (1958)	146	8 days or less (44%) 2 13 weeks (40%)	

One characteristic of the urethritis in the male requires special mention. It was pointed out by HARKNESS (1950) that the urethral secretion is frequently so slight that the patient does not notice it. This may well account for the long incubation periods which are sometimes described, for the condition may be present for some time before it attracts attention The true incubation period is possibly about 8 to 14 days. It seems quite clear that in other cases the patient remains quite unaware of his condition which may come to light in the course of routine examination for some other reason, or through the development of a complication

The relationship to sexual intercourse is generally accepted but is not beyond question. The investigation by BOYD CSONKA AND OATES (1958) failed to provide any evidence of a consistent time relationship between extramarital exposure and onset of symptoms. Of their 200 patients, 31 denied extramarital intercourse within the previous three months The interval between the date of the most recent extramarital sexual exposure and the date of onset of symptoms could be determined in 146 cases. Fourteen patients denied sexual exposure at any time within three months. The data they collected confirmed the impression that gonorrhoea and non-gonococcal urethritis behave very differently The former a disease with an established cause, showed a clear-cut pattern of behaviour

relating especially to sexual habits, incubation periods and duration of symptoms before seeking medical attention. No such pattern was evident for cases of non-gonococcal urethritis and the most likely explanation appeared to be that the urethritis in these cases was due to a number of different causes.

The urethritis often proves resistant to treatment and not infrequently persists indefinitely in latent form with the possibility of frequent clinical relapses. In some cases there are complications which may be local or metastatic.

2 *Prevalence*

Non-gonococcal urethritis of this kind is a common condition. Table II shows the numbers of cases reported from the venereal diseases clinics in England and Wales for the years 1951 to 1958, together with the equivalent figures for gonorrhoea, the most prevalent of the venereal diseases.

Table II

England and Wales

Year	*Male Patients* Non-Gonococcal Urethritis	*Male Patients* Gonorrhoea
1951	10,794	14,975
1952	11,532	15,510
1953	13,157	15,242
1954	13,279	13,962
1955	14,269	14,079
1956	14,825	16,377
1957	16,060	18,620
1958	17,606	22,398

The table shows the consistent rise in incidence of non-gonococcal urethritis in males in the years 1951 to 1958. The figures indicate trends and not true incidence. They suggest that the incidence is high and rising rapidly.

The problem is world wide. Table III shows some other figures of prevalence collected in recent years.

Baier (1949) found this disease to be a considerable problem among United States forces occupying Japan. During 14 months from January 1947 to February 1948, the incidence in personnel of the U.S. Air Force was found to be 23·9 cases per 1000 per annum. Babione and Graham (1952) stated that non-specific urethritis had become two or three times as common as gonorrhoea in many ships and stations of the United States Navy. In a period of less than

Table III
Prevalence of Non-Gonococcal Urethritis

	Place	Population	Incidence or Ratio to Gonorrhoea
BAKER (1949)	Japan	U.S. Forces	23.9 per 1000
BARDONE AND GRAHAM (1952)	Ships and Stations	U. S. Navy	Two or three times commoner than gonorrhoea
SIBOULET (1955)	Paris	Civilian	Ratio to gonorrhoea 7.6 : 1
GARTMAN AND LEIBOVITZ (1955)	Far East	U.S. Forces Korean Evacuees	Ratio to gonorrhoea 3.6 : 1

12 months, during 1950–1951 there were 1500 cases at a camp of 35 000 men in North Carolina. SIBOULET (1955) at the Cochin Hospital in Paris, found that of 15 766 patients with urethritis attending in the period 1949 to July 1954 only 1827 were cases of gonorrhoea the remaining 13 939 were cases of non-gonococcal urethritis of varying aetiology GARTMAN AND LEIBOVITZ (1955) examined 2486 cases of urethritis among evacuees from Korea and United States Army and Air Force personnel. One thousand, nine hundred and forty-three proved to be cases of non-gonococcal urethritis and 543 of gonorrhoea, a ratio of 3 6 to 1

These figures are impressive. One may add to them a general impression that the published figures indicated no more than a small fraction of the true incidence of non-gonococcal urethritis. Almost any individual who is habitually promiscuous is likely to show signs of this condition on expert examination, even though he may have no symptoms and is quite unaware of any problem.

3. *The Cause*

The cause of the condition is, of course, unknown. The possible role of viruses, of pleuropneumonia like organisms (PPLO) of *Trichomonas vaginalis* of fungi and of *Haemophilus vaginalis* have been studied with varying degrees of intensity

(a) *Viruses* The finding of inclusion bodies in epithelial cells from the urethrae of patients with non-gonococcal urethritis was claimed by LINDNER, by SIEBERT and by HALBERSTAEDTER AND VON PROWAZEK as early as 1910 Later similar claims were made by THYGESON AND MENGERT (1936) THYGESON AND STONE (1942) HARKNESS (1945) JOHNSTON AND MCEWIN (1945) and WILLIAMS (1946) The virus of which these findings gave evidence is, of course, the presumed cause of inclusion conjunctivitis. It is sometimes called *Chlamydozoon oculo-genitale* The fact that it has recently been isolated

in yolk-sac culture by JONES, COLLIER AND SMITH (1959) gives the opportunity of further study of its significance in genital infection. Whether it is a common cause of non-gonococcal urethritis is very doubtful indeed. Table IV shows some results of various studies of the presence of inclusion forms in specimens from cases of non-gonococcal urethritis.

Table IV
Non-Gonococcal Urethritis. Males

	Cases	Inclusions %
BEDSON (1950)	25	0
MOUSTARDIER, BRISOU AND PERREY (1954)	340	17
DUREL, ROIRON-RATNER, SIBOULET AND BOREL (1954)	691	4.05
SIBOULET (1955)	2756	3
FAUCONNET (1956)	109	2.8

WILLCOX, HOWARD AND FINDLAY (1954) studied urethral scrapings from 250 men with non-gonococcal urethritis. They found intra and extra-epithelial granular bodies in a number of the specimens, but concluded that none of the bodies were concerned with the causation of non-gonococcal urethritis. They were most probably merely products of inflammation.

The same workers (1954) attempted to isolate a virus by inoculating urethral secretions from cases of non-gonococcal urethritis into the lungs and brains of mice, into the conjunctivae urethrae and knee joints of baboons, subcutaneously into guinea pigs and into the chorio-allantoic membranes of hens eggs, but all attempts failed to give any clear-cut evidence of an infective agent.

FORD (1956) inoculated urethral washings from 16 patients with non-gonococcal urethritis of venereal origin, into Hela cell cultures and failed to produce any cytopathogenic change suggesting the presence of a virus.

Interest in the possible association between non-gonococcal genital infections and the virus of lymphogranuloma venereum was stimulated by reports by FREI, WIESE AND KLESTADT (1932) and by BEZECNY (1934) that positive FREI tests were produced in patients suffering from lymphogranuloma venereum by the injection of urethral secretion from patients with non-gonococcal urethritis prepared in the manner of FREI antigen. Yet the general experience, with few exceptions, indicated that neither FREI antigen nor prepared urethral secretion from cases of non-gonococcal urethritis gave positive intradermal tests in cases of non-gonococcal urethritis,

as a rule In more recent years this general conclusion has been confirmed by the work of AMBROSE AND TAYLOR (1953) who obtained negative FREI tests in 45 cases of non-gonococcal urethritis, and by WILLCOX (1954) although GRIMBLE AND CSONKA (1955) who used a pooled antigen obtained from the urethral secretions of patients suffering from non-gonococcal urethritis, obtained positive intradermal tests in 53% of 137 patients suffering from the condition as compared with a very small proportion of positive results in control cases.

To summarize, concerning the possibility that a virus is responsible for non-gonococcal urethritis, there is strong evidence, much of which relates to contacts and has not been reviewed, that the virus of inclusion conjunctivitis is the cause of a small proportion of these cases. The evidence does not suggest that this virus is the cause in the great majority of cases. There is scope for much more intensive investigation into the possibility that other undiscovered viruses may be to blame.

b) *Pleuropneumonia-like organisms (PPLO)* Much interest has centred in the possibility that some genital infections may be caused by organisms of this group Most of the species are animal pathogens others have been found in the tissues or secretions of apparently healthy animals. Organisms of the group have been found frequently in man, but the extent to which they are pathogenic remains uncertain. *DIENES AND SMITH (1942)* and *SMITH (1942)* obtained PPLO from urethral and prostatic secretions in men. Since that time there have been numerous investigations to establish the proportion of cases of non-gonococcal urethritis in which the organisms can be found Some of these findings are summarized in table V

SHEPARD (1954) found these organisms much more frequently in coloured "normals" than in whites. It is also worthy of note that KLIENEBERGER NOBEL (1959) tested in addition to adult controls, 47 boys under 13 years of age. In no case were PPLO grown from the urine. The same result was obtained by WILKINSON AND WHITTINGTON (1959) in the cases of 100 boys aged 4 to 13 years.

Results of investigations into the presence of PPLO in genital secretions in complicated cases of this infection, so-called Reiter's disease, have been equally variable and inconclusive (table VI)

Tests for antibodies against PPLO in the blood have been carried out by various workers with varying results. Recently CARD

Table V
PPLO in Cases of Non-Gonococcal Urethritis and Normals. Males

	Non-Gonococcal Urethritis		*Normals*	
	Cases	% +	*Cases*	% +
Beveridge (1943)	24	17	—	—
Salaman (1946)	45	7	28	14
Beveridge, Campbell and Lind (1946)	70	20	67	0
Harkness and Henderson-Begg (1948) and Harkness (1950)	839	16.8	50	0
Morton, Smith and Leberman (1951)	71	19.4	—	—
Melén and Linglöf (1952)	61	18	60	16
Nicol and Edward (1953)	140	26	90	11
Wagner, Morris and Kuhns (1953)	75	10.6	20	0
Dunlop et al. (1954)	631	7 4	—	—
Rogel et al. (1954)	120	27	115	19 1
Shepard (1954)	98	53	112	18
Freundt (1956)	109	30.3	28	53.6
Klieneberger-Nobel (1958)	65	48	100	3
Wilkinson and Whittington (1959)	75	44	51	9.8

Table VI
PPLO in Cases of Reiter's Disease. Males

	Cases	*Percentage* +
Harkness and Henderson-Begg (1948) and Harkness (1950)	41	17
Klieneberger-Nobel (1959)	20	10
Oates, Whittington and Wilkinson (1959)	31	28

(1959) was able to confirm that PPLO strains isolated from the human genital tract belonged to the same serological group and could be distinguished serologically from PPLO isolated from the human mouth and from PPLO isolated from animals. She examined human sera for complement fixing-antibodies and found that the highest incidence of positive tests was in patients from venereal diseases clinics (34%) the lowest in blood donors and children (2 %) and that the sera of patients from medical, gynaecological and ante natal departments showed intermediate levels. The distribution of antibodies ran roughly parallel with the frequency with which PPLO could be isolated from the urogenital tract. Wilkinson and Whittington (1959) performed similar tests on 75 patients with primary non-gonococcal urethritis with positive results in 15 cases (20%) In sera from 93 male blood donors there were 13 (14%) positive tests. In sera from 46 children under 3 months of age, there were 13 positives (28%) suggesting the possibility of "carry-over" of antibodies from the maternal circulation. Only

3 positives were obtained in the cases of 62 children between 3 months and 12 years of age.

Shepard (1957) described what he considered to be a special variety of PPLO which he called "T-forms" He tested 74 patients suffering from non gonococcal urethritis and grew PPLO in primary culture from 53% of them. Of these 86% showed T form colonies. The significance of these findings has yet to be determined.

It seems, therefore, that in spite of much investigation the significance of PPLO in the secretions in cases of non-gonococcal urethritis is still a matter for speculation. Are they a cause of non-gonococcal urethritis, as some have suggested (Beveridge, Campbell and Lind 1946 Morton Smith and Leberman 1951)? Or are they commensals (Edward 1952 Nicol and Edward 1953 Freund 1956)? Or non pathogenic organisms acquired by the sexually promiscuous (Shepard 1954)? Or non pathogenic organisms which become pathogenic under certain conditions? (Melén and Linnros, 1952 Klieneberger Nobel, 1954) At the present time none of these questions can be answered beyond doubt The suggestion which has been made that the PPLO found in the genital tract is an L-phase variant of the gonococcus or some other bacterial form has been discredited by the observations of Edward (1954) and of Klieneberger Nobel (1954) who described characteristics by which the two forms could be distinguished But this matter too, is one which is worthy of further study

c) *Trichomonas vaginalis* In the past *Trichomonas vaginalis* was seldom found in the urogenital tracts of men. More recently careful search and improved techniques have indicated that infestation is more common than had been supposed but the results of investigations have been very variable. Table VII shows some of these results

Table VII

T vaginalis in Non-Gonococcal Urethritis Males

	Cases	*Percentage* +
Lipton and Lees (1940)	103	14.3
Sorel (1952)	236	9
Harkness (1953)	525	6.2
Langley (1953)	310	5.8
Durel et al. (1954)	288	12.15
Feo et al. (1956)	75	41
Whittington (1957)	326	15.5
Nicol (1958)	563	5.5

The detection of these organisms in secretions from male patients may be easy but more often it is difficult and in cases of difficulty the technique of investigation is most important. LANCELEY (1954) found that trichomonads were demonstrated more frequently in material obtained from the urethra by gently stroking the urethral walls with a platinum loop than from urethral discharge, and this was confirmed by HARKNESS AND KING (1957) The general experience is that the urethritis associated with trichomonal infestation is occasionally acute, more often subacute, and in many cases the signs are very slight. For instance, DUREL AND SIBOULET (1959) found that in 63% of their cases the discharge was minimal, usually showing only in the early morning LYDON (1945) and LANCELEY (1954) drew attention to a useful clinical sign in cases of heavy trichomonal infestation in the male, namely that the urine was hazy and contained many fine, light, short threads, consisting, microscopically of epithelial cells, for the most part.

In general examination of fresh, unstained secretion for trichomonads has found most favour although various staining methods have been claimed as satisfactory The most recent of these is that recommended by HARRISON (1959) He fixed with heat and stained with LÖFFLER's alkaline methylene blue, which had become polychrome with age. The stain was washed off after 45 minutes and the specimen allowed to dry The parasites were recognised by definite outline, granular cytoplasm and pear-shaped nucleus which stained less intensely than the nuclei of other cells. The only real advantage of such a method over the direct smear is that the examination can be done at leisure. Numerous excellent media have been devised for growing the *T vaginalis* including that of JOHNSON TRUSSELL AND JAHN (1945) the modification of it proposed by MCENTEGART (1952) that of FEINBERG (1953) that of KUPFERBERG (1955) and that of FEINBERG AND WHITTINGTON (1957) and WHITTINGTON (1957) and NICOL (1958) have shown quite clearly the superiority of smears plus cultures over smears or cultures alone in diagnosis. Nevertheless it is remarkable that the very high incidence of trichomonal infestations of males suffering from non-gonococcal urethritis described by FEO et al. (1956) was established by means of direct smears alone. Haemagglutination tests, complement fixation tests and intradermal tests have given disappointing results in male patients.

LANCELEY AND MCENTEGART (1953) inoculated 5 volunteers intraurethrally with a bacteria free culture of *T vaginalis* All developed some degree of urethritis within 24 hours and in 3 cases trichomonads were demonstrated but not before the sixth to the ninth day after inoculation. This suggests that patients with non gonococcal urethritis should be investigated for *T vaginalis* on several occasions after a period of 7 to 10 days from the probable date of infection. The infection appeared to be self-limiting and the periods during which protozoa could be found varied from 4 to 94 days. FEO VARANO AND FETTER (1956) on the other hand, observed 7 of 33 patients suffering from trichomonal urethritis, for periods of 6 to 20 months. In spite of all manner of treatment there was no improvement in the signs and symptoms WHITTINGTON (1957) observed without treatment, 19 men who showed the parasite in urethral discharges. Five appeared to recover spontaneously three continued to show the parasite for 91 90 and 88 days respectively before ceasing to attend. Six others were treated after 101 87 76 36 32 and 20 days respectively during which they showed no improvement. The remainder did not improve but ceased to attend after varying intervals.

Thus there is evidence that *Trichomonas vaginalis* will cause urethritis in men and that there are certain clinical appearances which suggest the presence of the infestation when it is heavy It seems a reasonable assumption that trichomonal infection may present as non-gonococcal urethritis and that it is the cause of the condition *in a definite but as yet undetermined proportion of cases* There are technical difficulties in finding the organism in the male in some cases, and it may well be that as technical methods improve, *T vaginalis* will emerge as a major cause of genital infection in the male, as it is in the female.

d) *Mycotic infections* This aspect of the subject is relatively unexplored. COUTTS (1948) mentioned 2 cases of mycotic urethritis in men in which *Candida albicans* was the cause. The fungus was also found in the vaginal secretions of their wives. HARKNESS (1950) reviewed the literature of this subject which indicated that mycotic infection of the urethra was usually preceded by trauma such as prophylactic syringing of the urethra or faulty technique in urethral instrumentation The association with diabetes was also well known. Many of the fungi isolated from the male urethra had also been found in vaginal discharge of females and it was reasonable

to assume that they might have been transferred during sexual intercourse. HARKNESS pointed to an important source of potential error in diagnosis. He recalled that JANET (1929) had noted fungi developing in aqueous solutions of methylene blue, and he himself mistakenly demonstrated fungi in smears stained by Gram's method, finding subsequently that the fungus was contaminating the solution of neutral red. The finding of spores with or without mycelial elements in urethral discharge only warranted a diagnosis of mycotic urethritis when they were found constantly on repeated examination. AUCKLAND AND PRESTON (1954) found evidence of mycotic infection in the urogenital tracts of 36 out of 722 men attending a venereal disease clinic. None of the patients had been subjected to urethral instrumentation, and none had glycosuria. In culture a number of different strains were grown, including *Candida albicans*. FOWLER (1958) described one case of urethritis due to *Candida albicans* in a male patient, and believed it to be a rare condition.

e) *Haemophilus vaginalis* LEOPOLD (1953) claimed to have isolated a Gram negative non-motile, non-encapsulated pleomorphic rod closely related to the genus *Haemophilus*, in cases of non-gonococcal urethritis and prostatitis. This is presumably the same organism as that described by GARDNER AND DUKES (1954) in cases of vaginitis. The significance of this finding remains to be determined.

4 *The Complications*

a) *Reiter's Disease* The relationship between non-gonococcal genital infection and the arthritic condition usually called Reiter's disease is now accepted by almost everyone. The syndrome has been described in great detail and the common manifestations are well recognized and understood. It is now generally accepted that arthritis occurring in the course of gonococcal infection is, in most cases, due to this cause and not to the gonococcus, presumably as the result of associated infection, as suggested by HARKNESS (1949 and 1950) LEVY (1950) and FORD (1953)

b) *Sacro-Iliitis* In recent years particular interest has centered on involvement of the sacro-iliac joints in this syndrome and, in the chronic stage, the possibility of a relationship to ankylosing spondylitis. GOUNELLE AND MARCHE (1941) observed involvement of the sacro-iliac joints and MARCHE (1950) believed that involvement

was very common. ROMANUS (1953) described changes in sacro-iliac joints in cases of ankylosing spondylitis which appeared indistinguishable from those found in some cases of Reiter's disease. Others, as shown in table VIII have drawn attention to the high incidence of radiological signs of sacro-iliitis in cases of chronic Reiter's disease.

Table VIII

Sacro-Iliitis in Chronic Reiter's Disease (Radiographic Changes)

	Cases	*Percentage*
FORD (1953)	21	19
STANWORTH AND SHARP (1956)	16	37.5
MURRAY, OATES AND YOUNG (1958)	36	39
REYNOLDS AND CSONKA (1958)	34	32
MASON, MURRAY, OATES AND YOUNG (1959)	25	32
OATES AND YOUNG (1959)	78	44.9
CSONKA (1959)	154	20.1

The mechanism by which spread of infection may occur from pelvis to sacro-iliac joints has been reviewed in detail by ROMANUS (1953), ROMANUS AND YDEN (1955) and OATES AND YOUNG (1959). Briefly the argument goes that the sacro-iliac joints, being primarily synovial joints, are, like other joints, prone to involvement in Reiter's disease. The high incidence of involvement in the chronic stage suggests the possibility of some other mechanism. There is known to be lymphatic drainage from the prostate to lymphatic glands lying in the hollow of the sacrum and in front of the bodies of the lumbar vertebrae. No direct connexion has been demonstrated between these lymph channels and those of the sacro-iliac joints, but it seems likely that such a connexion exists because patients suffering from carcinoma of the prostate commonly develop metastases around the region of the sacro-iliac joints. Another and possibly even more important factor is the existence of venous connexions between the prostate and seminal vesicles and the lower spine. These lie directly over the sacro-iliac joints in the lower part of their course. There is general agreement on the fact that chronic prostatitis is an invariable accompaniment of chronic Reiter's disease and the likely focus of infection may therefore be presumed to be present in all these cases. ROMANUS (1953) and DOMEIJ, GIERTZ, OLHAGEN AND ROMANUS (1958) have rightly emphasised the frequency of associated involvement of the seminal vesicles. In the discussion which follows it may be taken that the term chronic prostatitis refers to inflammation of both prostate and seminal vesicles.

There seems to be much divergence of opinion as to the criteria on which the diagnosis of chronic prostatitis can be based, and this is reflected in the varying results reported by different workers in similar series of cases. Symptoms and signs may suggest the presence of chronic prostatitis but firm diagnosis depends upon microscopic examination of the prostatic fluid. According to OATES (1958) normal prostatic fluid is unlikely to contain more than 2 or 3 polymorphonuclear leucocytes per 1/12 microscopic field, and in cases of most "normal" men many such fields had to be examined before even a single leucocyte was seen. Clumping of the leucocytes was almost invariably present in cases of chronic prostatitis. In many of his cases two or three slides would show no pus cells whilst the remainder would show large clumps of these cells. His procedure was to collect five separate specimens of prostatic fluid from the secretion obtained by digital massage and at once to examine each by dark-ground microscopy. He based the diagnosis of prostatitis on the presence of 10 or more polymorphonuclear leucocytes per 1/12 field together with the evidence of clumping of the cells, in any one specimen.

c) *Ankylosing Spondylitis.* The fact that sacro-iliitis is a common manifestation of chronic Reiter's disease and that ankylosing spondylitis has been found in a few of these cases, has led to a revival of interest in the possible association between the latter disease and genital infection. ROMANUS (1953) reviewed the literature and made a detailed study of 114 cases of ankylosing spondylitis. Symptoms of acute or chronic disease of the genito-urinary tract were present in 72 cases. In most cases they preceded or were coincident with the first evidence of ankylosing spondylitis. Specimens of prostato-vesicular secretions showed pus in threads or clumps in 102 (89%). After detailed investigation he reached the conclusion that by far the commonest cause of the condition in this group of patients was urogenital infection particularly prostato-vesiculitis. There was nothing to suggest that this infection was specific in nature, in most cases. In some cases the course of the urogenital infection was initially silent or at any rate, without symptoms related to the prostate and seminal vesicles. MASON MURRAY OATES AND YOUNG (1958) compared the incidence of chronic prostatitis in three groups of patients suffering respectively from ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and Reiter's

was very common. ROMANUS (1953) described changes in sacro-iliac joints in cases of ankylosing spondylitis which appeared indistinguishable from those found in some cases of Reiter's disease. Others, as shown in table VIII, have drawn attention to the high incidence of radiological signs of sacro-iliitis in cases of chronic Reiter's disease.

Table VIII

Sacro-Iliitis in Chronic Reiter's Disease (Radiographic Changes)

	Cases	*Percentage*
FORD (1953)	21	19
STANWORTH AND SHARP (1956)	16	37.5
MURRAY, OATES AND YOUNG (1958)	36	39
REYNOLDS AND CSONKA (1958)	34	32
MASON, MURRAY, OATES AND YOUNG (1959)	25	32
OATES AND YOUNG (1959)	78	44.9
CSONKA (1959)	134	20.1

The mechanism by which spread of infection may occur from pelvis to sacro-iliac joints has been reviewed in detail by ROMANUS (1953), ROMANUS AND YDEN (1955) and OATES AND YOUNG (1959). Briefly, the argument goes that the sacro-iliac joints, being primarily synovial joints, are, like other joints, prone to involvement in Reiter's disease. The high incidence of involvement in the chronic stage suggests the possibility of some other mechanism. There is known to be lymphatic drainage from the prostate to lymphatic glands lying in the hollow of the sacrum and in front of the bodies of the lumbar vertebrae. No direct connexion has been demonstrated between these lymph channels and those of the sacro-iliac joints, but it seems likely that such a connexion exists because patients suffering from carcinoma of the prostate commonly develop metastases around the region of the sacro-iliac joints. Another and possibly even more important factor is the existence of venous connexions between the prostate and seminal vesicles and the lower spine. These lie directly over the sacro-iliac joints in the lower part of their course. There is general agreement on the fact that chronic prostatitis is an invariable accompaniment of chronic Reiter's disease and the likely focus of infection may therefore be presumed to be present in all these cases. ROMANUS (1953) and DOMEIJ, GIERTZ, OLHAGEN AND ROMANUS (1958) have rightly emphasised the frequency of associated involvement of the seminal vesicles. In the discussion which follows it may be taken that the term chronic prostatitis refers to inflammation of both prostate and seminal vesicles.

Table XI
Prostatitis. Controls (OATES)

Series		*No. of cases*	*Percentage +*
Normal Males (V.D. Clinic)		63	20
Males Rheumatoid arthritis		85	33
Surgical Out-patients		26	25
	Total	174	26

ankylosing spondylitis to support the tentative suggestion that they are due to the same cause (table XII)

Table XII
Reiter's Disease and Ankylosing Spondylitis Similarity (OATES)

) Incidence predominantly male.
b) Familial predisposition in ankylosing spondylitis and possibly Reiter's disease.
) Association with intestinal disorders; dysentery and ulcerative colitis.
d) Plantar fasciitis and tendinitis are common.
) Recurrent anterior uveitis – 20–30%.
f) "Fluffy" periostitis of os calcis with spur formation.
g) Sacro-iliitis in both.
h) Subcutaneous nodules – extremely rare.
i) Rose Waaler test negative.
j) Ankylosing spondylitis follows Reiter's disease.

There are, of course, many differences between the two condi tions as OATES (1959) and CSONKA (1959) have pointed out in some detail MASON (1959) who accepts that the prostatitis is a feature of ankylosing spondylitis, and not of some other factor such as age distribution, reasonably argued that we have no evidence that genital infection *per se* is the cause of typical ankylosing spondylitis. As arguments against this hypothesis he pointed to the fact that in 10 % of cases of ankylosing spondylitis the onset of the disease occurs before puberty and to the strong evidence of a familial incidence, of which he considers there is no evidence in Reiter's disease.

d) *Anterior Uveitis* The known association between anterior uveitis and both Reiter's disease and ankylosing spondylitis led to an approach to this subject from a different angle, that of the known sufferers from anterior uveitis. CATTERALL (1958) working in my own department and in conjunction with the Institute of Ophthal mology in London, investigated 170 patients attending for the first time with uveitis, whether anterior or posterior Assessment was possible in 150 of these cases and evidence of chronic prostatitis was found in 108 (72%) Uveitis was of four kinds – anterior generalised, posterior uveitis and heterochromic cyclitis. There was a striking

difference in the incidence of chronic prostatitis in these four groups, as shown in table XIII

Table XIII
Uveitis and Prostatitis (Catterall)

Type of Case	*Number*	*Percentage +*
Anterior	105	88.5
Generalised	13	76 9
Posterior	25	*16*
Heterochromic cyclitis	*7*	*14*

The same tests were applied to 36 patients of the same age group in the general surgical wards of the London Hospital. Six (16.7 %) were found to have chronic prostatitis. Thus the incidence of chronic prostatitis in cases of posterior uveitis and heterochromic cyclitis approximated very closely to that of the control group and underlined the undoubted significance of the high incidence of chronic prostatitus in those with anterior uveitis.

In the course of routine investigation of these patients there were other findings, the existence of which had not been suspected, or the significance of which had not been realized. They are shown in table XIV

Table XIV
Uveitis. Associated Findings (Catterall)

Total patients	150
Reiter' disease	35 (23.5%)
Ankylosing spondylitis	18 (12%)
Plantar Fasciitis	5 (3.3%)
Atypical sacro-iliitis	4 (2.7%)

The author concluded that the association of chronic genital infection with anterior uveitis, with Reiter's disease and with ankylosing spondylitis suggested that the common factor in these conditions was genital infection which was usually present in the form *of urethritis or chronic prostatovesiculitis.*

Discussion

The clinical picture is, then almost complete, of a widespread disease presumably an infection, transmitted sexually in most cases and often insidious in onset and in course. The effects of it may be latent or subclinical from the beginning and may remain so for many years, or for life. Nevertheless, it is a common cause of relaps-

ing arthritis of varying severity and sometimes it results in progressive destruction of joints and other progressive and permanent damage. It is under considerable suspicion as the likeliest cause of a common crippling disease of the spine and of a severe relapsing disease of eyes. The cause is unknown and further advances in knowledge of the condition, and in its effective treatment await discovery of the causative agent. It is hard to exaggerate the importance of this problem. Quite apart from the massive toll of ill health and unhappiness which the disease produces, it offers the probability of a key to the solution of the problem of rheumatic diseases in general. Here is one form of rheumatism, the cause of which is known to be transmitted in a certain way and which takes its origin from an accessible focus of what is presumably infection. Discovery of the cause may mean an advance comparable to that of the discovery of the treponema of syphilis or the bacillus of tuberculosis. Efforts directed to this end have been too few and too sporadic. The problem merits a major disposal of our resources.

Summary

The author defines the heterogeneous nature of non-gonococcal urethritis, and describes its commonest variety abacterial urethritis. Recent work is reviewed to illustrate gaps in our knowledge of its incubation period and mode of transmission. Figures are given to show that the prevalence is worldwide and the incidence is rising steadily

In discussing the cause of abacterial urethritis, critical assessment is made of the work concerning intra-epithelial inclusion bodies, the *chlamydozoon oculo-genitale* and the anomalous results obtained from intra-dermal injection of Frei antigen and pooled urethral secretion antigen. The more recent work in the continuing search for virus aetiology is reviewed. The significance of the pleuro-pneumonia-like organisms is illustrated by contrasting view on pathogenicity Complement fixation tests are discussed. It is concluded that the role played by these organisms in both abacterial urethritis and its complicated form, Reiter' disease, has still to be determined. Improved methods of detection of *Trichomonas vaginalis* are described, and variations in the incidence and degree of pathogenicity are discussed, the suggestion being that as technical methods improve *Trichomonas vaginalis* may be found to be as significant cause of genital infection in the male, as it is in the female. Mycotic infections and infections by *Haemophilus vaginalis* are briefly discussed.

I the study of Reiter's disease, recent work (in particular that from the London Hospital) is reviewed to focus attention on the relationship between sacro-iliitis, ankylosing spondylitis and genital infection, with special reference to prostatitis and improved methods for its detection. Reiter's disease and ankylosing spondylitis are compared and contrasted. Reference is made to the high incidence of these conditions together with prostatitis, which is found when cases of anterior uveitis are subjected to detailed examination.

It is concluded that the discovery of the causal agent of abacterial urethritis may well offer key to the solution of the problem of the rheumatic diseases, and that such prospect merits major disposal of resources.

Résumé

L'auteur définit la nature hétérogène de l'urétrite non-gonococcique et décrit sa variété la plus commune l urétrite abactérienne. Il passe en revue les travaux récents afin d'illustrer les trous qui existent dans notre connaissance de sa période d'incubation et de son mode de transmission. Il donne des chiffres montrant que c'est une affection à prédominance mondiale et dont la fréquence s'accroît régulièrement.

Au cours de la discussion de la cause de l'urétrite abactérienne l'auteur fait une évaluation critique des travaux concernant les corps d'inclusion intra-épithéliaux, *le chlamydozoon acide-génital*, et les résultats irréguliers obtenus par injection intradermique d'antigène de Frei et d'antigène de sécrétion urétrale totale. L'auteur passe également en revue les travaux les plus récents concernant la recherche constante d'une étiologie virale. La signification des PPLO est illustrée par des opinions opposées sur la pathogénie. Les tests de fixation du complément sont ensuite examinés. L auteur conclut que le rôle joué par ces organismes à la fois dans l urétrite abactérienne et dans sa forme compliquée, la maladie de Reiter reste encore à déterminer Ce travail décrit ensuite des méthodes améliorées de détection du *Trichomonas vaginalis* en suggérant que, vec l'amélioration des méthodes techniques l'on trouvera peut-être que le *Trichomonas vaginalis* est une cause aussi significative d'infection génitale chez l'homme que chez la femme. Enfin les infections mycotiques et à *Haemophilus vaginalis* sont brièvement passées en revue.

En ce qui concerne la maladie de Reiter des travaux récents (en particulier du London Hospital) sont passés en revue pour souligner la relation entre la micro-iléite, la spondylose ankylosante et l'infection génitale, et référence spéciale est faite à la prostatite et à ses méthodes améliorées de détection. Maladie de Reiter et spondylose ankylosante sont comparées et mises en contraste L auteur rappelle la fréquence élevée de ces affections en même temps que la prostatite qui est mise en évidence lorsque des cas d uvéite antérieure sont soumis à un examen détaillé.

La conclusion de ce travail est que la découverte de l'agent causal de l urétrite abactérienne apportera probablement la solution du problème des maladies rhumatismales et qu une telle possibilité mérite que l'on y consacre le maximum d efforts.

Zusammenfassung

Der Autor erklärt die heterogene N tur der nicht gonorrhoischen Urethritis und beschreibt seinen häufigsten Vertreter die bakterielle Urethritis. Kürzliche Arbeiten werden gesichtet, um die Lücke in unserer Kenntnis über die Inkubation und die Art der Übertragung zu beschreiben. Es werden Abbildungen wiedergegeben, um zu zeigen, daß es eine weltweite Verbreitung gibt und die Häufigkeit ständig zunimmt. Bei der Erörterung der Ursache für die abakterielle Urethritis wird eine kritische Schät zung der Arbeiten über die intraepithelialen Einschlußkörperchen, das Chlamydozoon oculogenitale, und die regelwidrigen Ergebnisse geschildert, die von der intradermalen Injektion von Frei-Antigen und gesammelten Harnröhrensekretion-Antigen gesammelt wurden. Die letzten Arbeiten in der anhaltenden Suche nach einer Virusätiologie wer den besprochen. Die Bedeutung der pleuropneumonieähnlichen Erreger wird mit der gegensätzlichen Ansicht über die Pathogenität illustriert. Komplement-Fixationstest werden besprochen. Es wird gefolgert, daß die Rolle, welche von diesen Organismen gespielt wird, bei der abakteriellen Urethritis und ihrer komplizierten Form, der Reiter

schen Erkrankung, noch aufzudecken ist. Es werden verbesserte Methoden zur Aufdeckung der Trichomonas vaginalis beschrieben und Abwandlungen in der Häufigkeit und dem Grad ihrer Pathogenität diskutiert. Es wird angenommen, daß bei Verbesserung der technischen Methoden die Trichomonas vaginalis möglicherweise beim Mann eine ebenso bedeutende Ursache der Genitalinfektion darstellt wie bei der Frau. Mykotische Infektionen und Infektionen durch Haemophilus vaginalis werden kurz erörtert.

In der Untersuchung der Reiterschen Erkrankung werden die letzten Arbeiten (spez. die aus dem London Hopital) wiedergegeben, um die Aufmerksamkeit auf die Beziehung zwischen Sacro-Iliitis, ankylosierender Spondylitis und Genitalinfektion zu lenken mit spez. Berücksichtigung der Prostatitis und verbesserter Methoden ihrer Erkennung. Die Reitersche Erkrankung und die ankylosierende Spondylitis werden verglichen und gegenübergestellt. Es wird die große Häufigkeit dieser Veränderungen zusammen mit der Prostatitis hervorgehoben, welche gefunden wird, wenn Fälle mit vorderer Uveitis einer spez. Untersuchung unterzogen werden.

Es wird der Schluß gezogen, daß die Entdeckung des ursächlichen Agens für die abakterielle Urethritis den Schlüssel für die Losung des Problems rheumatischer Erkrankung darstellen könnte, und daß solch eine Aussicht einen größeren Aufwand von Bemühungen rechtfertigen dürfte.

Siboulet A. Urol. int. 9 146—153 (1959)

Contribution à l'étiologie des urétrites non gonococciques masculines

Etiology of Non-Gonococcal Urethritis in the Male
Beitrag zur Ätiologie der nicht gonorrhoischen männlichen Urethritis

A. Siboulet Paris, France

Les urétrites non gonococciques (U.N.G.) masculines, avec présence d'inclusions type inclusions virales dans les cellules épithéliales urétrales, sont les moins fréquentes des U.N.G. en effet, dans notre statistique la plus récente portant sur 5298 malades, nous n'avons trouvé que 201 cas positifs, ce qui représente un pourcentage inférieur à 4% exactement 3 79%

A la suite des travaux d'Harkness qui en 1950 avait attiré l'attention sur ce type d'urétrite, nous nous sommes particulièrement occupés de cette question en France, tant dans le Service du Dr Durel qu'à la Clinique Urologique de la Faculté dans le Service du Pr B Fey à l'Hôpital Cochin, Paris.

Signalons que le fait de voir réunis dans un même hôpital le Service de la Clinique Urologique, le Service de la Clinique Rhumatologique de la Faculté du Professeur Coste, le Service d'Ophtalmologie du Professeur Offret nous a permis d'examiner un nombre important de malades atteints à la fois d'urétrite non gonococcique et porteurs de manifestations articulaires ou oculaires plus ou moins graves syndrome urétro-conjonctivo-synovial spondylarthrite ankylosante, irido-cyclite, kératite, etc.

Les urétrites avec inclusions virales – bien que rares – nous paraissent devoir être classées parmi les plus dangereuses et les plus intéressantes des urétrites non gonococciques en effet leur possibilité de complication, leur contagiosité, la difficulté et la réussite incertaine des traitements proposés, leur répercussion sur le plan social constituent autant de problèmes d'actualité.

Méthodes et techniques de diagnostic

Dans un petit nombre d'U.N.G., on trouve parfois dans les cellules épithéliales urétrales des inclusions cytoplasmiques ayant exactement le même aspect que celles décrites dans tout le groupe «psittacose – ornithose – pneumonie de la souris»

Pour arriver à découvrir ces inclusions, il est indispensable de posséder une bonne technique de prélèvement urétral et de choisir une coloration adéquate.

Prélèvement urétral

Si l'on veut avoir quelques chances de trouver des inclusions dans les cellules épithéliales urétrales, il est indispensable de faire un grattage urétral très appuyé, une véritable biopsie urétrale. Dans ce but, nous préconisons depuis de nombreuses années l'emploi non d'une simple tige ou d'une anse de platine mais d'une petite curette (type de curette utilisée couramment en oto-rhino-laryngologie). Ayant rassuré le malade, on lui demande de tenir son urètre entre pouce et index en position horizontale et de décalotter légèrement. La curette est alors introduite assez profondément dans l'urètre en deçà de la fosse naviculaire. Lorsqu'on la retire, il faut racler doucement mais cependant avec assez de précision les parois urétrales pour en détacher les cellules épithéliales. Une longue pratique est nécessaire pour réaliser ce prélèvement de façon satisfaisante sans blesser le malade. La petite goutte de sang qui apparaît parfois au méat se tarit dans la plupart des cas très rapidement exceptionnellement (dans 1 % des prélèvements) nous avons été obligé de mettre en oeuvre un anti hémorragique, une solution d'antipyrine en instillations urétrales par exemple.

En plus de ce prélèvement urétral, nous recueillons toujours systématiquement la sécrétion prostatique après massage de la région prostato-vésiculaire.

Sur un certain nombre de malades nous avons effectué un prélèvement des cellules épithéliales conjonctivales avec la même curette. Sans anesthésie préalable, il est très facile, après avoir retourné à demi avec le pouce la paupière inférieure, de décoller quelques cellules conjonctivales.

L'emploi de cette curette nous paraît indispensable pour notre part, l'utilisation des autres modes de prélèvement ne nous a jamais donné de bons résultats.

Fixation

Le produit de raclage est immédiatement transporté sur des lames de verre très propres, lames que nous laissons même tremper dans de l alcool méthylique sans acétone. Avec la curette, il est dilacéré en rond au centre d une ou de plusieurs lames qui sont immédiatement plongées dans tube de Borrel contenant de l alcool méthylique sans acétone. Nous avons obtenu de bons résultats avec des durées de fixation très variables allant de dix minutes à vingt quatre heures.

Coloration

Après des essais de colorations très différentes (MACCHIAVELLO POLEFF etc.) nous sommes restés fidèle à la technique de coloration de Giemsa lent.

L examen des lames demande toujours beaucoup de patience. Le repérage des cellules suspectes avec une lame numérotée (lame de Kaseef par exemple) nous a toujours paru fort utile.

Test cutané

Nous avons pratiqué des tests cutanés en utilisant un liquide frais de ponction articulaire (genou) de quatre malades atteints d un syndrome urétro-conjonctivo-synovial ou des inclusions avaient été décelées aussi bien au niveau de la muqueuse urétrale, de la conjonctive, que dans le frottis de la biopsie synoviale. Le liquide centrifugé pendant vingt minutes, chauffé à 60° pendant une heure et contrôlé en tant que liquide amicrobien, a été injecté par injection intra-dermique à la face externe du bras (0,2 ml) et utilisé dans les 48 heures.

Tests sérologiques

Pour tous les cas positifs nous avons fait faire des examens sérologiques standard de détection de la syphilis (aussi bien réaction d hémolyse que de floculation) les réactions douteuses ou positives étant immédiatement contrôlées par un test d immobilisation des tréponèmes.

Etude histo-chimique des inclusions

La réaction de RICE, méthode de coloration par le réactif iodo-ioduré, permet parfois, comme dans le trachome, de mettre en évidence la couche de glycogène située autour des inclusions cette couche apparaît colorée en brun rouge.

Résultats

Les tableaux suivants résument les recherches effectuées pendant plus de dix ans, de février 1949 à mai 1959

Tableau I

Statistiques générales

Urétrites non gonococciques – Urétrites avec inclusions virales

Circonstances cliniques	*Nombre de malades*	*Cas positifs*	*Pourcentage*
Urétrite aiguë	29	2	6,89
Urétrite subaiguë type WALLACH	679	29	4,27
Goutte purulente simple	1485	16	1,07
Urétrite N. G. + prostatite	193	10	5,18
Urétrite N. G. + épididymite	56	5	8,92
Urétrite N. G. + orchite	6	0	0
Urétrite N. G. + pyurie amicrobienne	83	5	6,02
Urétrite N. G. + troubles oculaires	694	16	2,30
Urétrite N. G. + troubles digestifs	82	3	3,65
Urétrites N. G. + troubles articulaires	1327	51	3,84
Urétrites N. G. + troubles cutanés	86	15	17 44
Syndrome Urétro-conjonctivo-synovial			
fruste	212	9	4,24
moyen	62	8	12,90
grave	148	29	19,59
Urétrite avec trichomonas vaginalis	108	2	1,85
Urétrite avec levures	48	1	2,08
Urétrite avec germes pyogènes	102	0	0
Total	5298	201	3,79

Considérations cliniques

Les tableaux cliniques les plus fréquemment rencontrés sont à la lecture de ces statistiques, l'urétrite amicrobienne subaiguë, le syndrome urétro-conjonctivo-synovial (le syndrome de FIESSINGER LEROY appelé souvent de Reiter) – avec ses différentes formes

Tableau II

Statistiques urétrites non gonococciques + troubles articulaires

Troubles articulaires associés	*Nombre de malades*	*Cas positifs*	*Pourcentage*
Polyarthralgies	1119	28	2,52
Rhumatismes inflammatoires			
Spondylarthrite ankylosante	98	14	14,28
Polyarthrite chronique évolutive	57	6	10,52
Monoarthrite inflammatoire	46	4	8,69
Polyarthrite gonococcique	7	1	14,28
Total	1327	51	3,84

Tableau III

Tests cutanés

Circonstances étiologiques et cliniques	*Nombre de malades*	*Réaction papuleuse après 48 h.*		
		Présence	*Douteuse*	*Absence*
Urétrites avec inclusions	11	7	2	2
Syndrome urétro-conjonctivo-synovial avec inclusions	16	12	2	2
Témoins	16		1	

Tableau IV

Examens sérologiques standards de détection de la syphilis
Réactions d'hémolyse et de floculation

Circonstances étiologiques	*Nombre de malades*	*Réactions hémolyse et floculation*	
		Positives	*Négatives*
Urétrites avec inclusions	114	17	97
Urétrites gonococciques	114	1	113
Témoins	34	0	34

Le T.P.I. pratiqué a donné 15 résultats dans la zone négative, 2 résultats positifs.

Tableau V

Recherche systématique d'inclusions chez des témoins apparemment sains (German)

Circonstances cliniques	*Nombre de malades*	*Résultats*	
		Positif	*Négatif*
Témoins apparemment sains	106		106
Nord-Africains atteints de trachome	39	3	36
Etudiants non porteurs de maladies virales reconnues (pneumopathie à virus, hépatite à virus, etc)	38	5	33

cliniques. Fréquentes sont aussi les manifestations articulaires, conjonctivales ou cutanées accompagnant ou compliquant l'urétrite avec inclusions virales. Chez 86 malades ayant des troubles cutanés

divers, nous avons trouvé dans 15 cas (notamment ectodermose érosive pluri-orificielle, ulcérations buccales ou génitales) le même type d inclusions aussi bien dans les cellules épithéliales urétrales que dans les frottis cutanés.

Discussion

Pour éliminer les multiples artefacts et avant d affirmer la présence d'inclusions type inclusions virales (objectif à immersion en général au 1/15 avec un oculaire No 10) nous exigeons

- des limites cellulaires nettes, un noyau intact, bien coloré
- des corpuscules bien colorés en violet pourpre au Giemsa, basophiles

  Nous sommes tout à fait d accord avec WILLCOX et ses coll pour accorder peu de valeur aux corpuscules rougeâtres, acidophiles.
- une grosseur homogène des granulations dont les groupements doivent être de coloration uniforme, et bien limités.

Nous retenons surtout les groupements

- en position en croissant autour du noyau (45%)
- en formation arrondie à une distance variable du noyau (30 %)
- en position bi-polaire par rapport au noyau (20%)
- en formation ovalaire, loin du noyau près des limites extérieures de la cellule (5%)

Nous avons rencontré de façon tout à fait exceptionnelle des «inclusions» extra-cellulaires. Leur difficulté d interprétation ne nous a pas permis de les retenir dans notre statistique.

Ces précautions prises, nous commençons à envisager la possibilité d une étiologie virale, mais cette constatation n est faite qu avec une extrême prudence. En effet, on connaît mal les aspects de l'autolyse d une muqueuse enflammée, les colorations spécifiques des nucléoprotéines ne sont pas toujours convaincantes les réactions sérologiques de déviation du complément pour le groupe psittacose-ornithose ne sont pas significatives, la réaction des agglutinines froides a peu de valeur de même la constatation de réactions sérologiques standard de la syphilis transitoirement positives les tests cutanés, bien qu ils soient positifs chez 19 malades sur 27 et négatifs chez les témoins ne sont pas complètement probants il est surprenant que sur toute une préparation on ne trouve qu une ou deux cellules parasitées enfin la réaction de RICE est rarement positive (4 fois sur 26 cas)

Pourtant certains faits plaident en faveur de la *personnalité de l'urétrite à virus*

- essentiellement le fait que ne nous n avons jamais trouvé d in clusions type inclusions virales dans les cellules épithéliales uré trales ou dans les sécrétions prostatiques de 106 sujets clinique-ment sains ou sans passé urétral. Exception faite des sujets por teurs de trachome (3 cas positifs sur 39 malades dans une statisti *que personnelle) ou de maladie virale reconnue (5 cas positifs sur* 38 malades dans une autre statistique)
- essentiellement aussi les faits de contagion prouvent sa particu lière virulence contagion soit accidentelle, soit expérimentale sur l animal (en 1952 nous avons inoculé la conjonctive d un singe avec le produit de raclage du canal d un homme atteint d urétrite à inclusions virales. Trois semaines plus tard le singe présentait une conjonctivite folliculaire typique à inclusions)

En pratique médicale journalière la contagion de ce type d urétrite est un fait banal. Les chaines de contamination ou l on *retrouve des syndromes urogénitaux avec inclusions chez les diffé*rents partenaires ne sont pas rares. Les répercussions sociales de ces urétrites sont donc indiscutables.

Traitement

Parmi les multiples antibiotiques essayés ces dernières années, ce sont les dérivés de la tétracycline et la spiramycine, associés aux traitements locaux, qui nous ont donné les meilleurs résultats soit tétracycline chlorée, oxytétracycline, tétracyne simple (en général 1,5 à 2 g pendant quatre à vingt jours) soit spiramycine *(Rovamycine)* Ce dernier antibiotique occupe une place très intéressante dans le traitement des urétrites à virus très bien toléré, sa dose varie de 2 à 4 g par jour pendant cinq à vingt jours suivant l intensité, la durée d *installation ou la gravité des formes cliniques.*

Si 30% des urétrites à virus guérissent dès la première cure d antibiotiques, le restant évolue en «dents de scie» et nécessite bien souvent des soins prolongés. Dans les cas graves nous associons systématiquement, aux cures prolongées d antibiotiques, cortico-thérapie et psychothérapie.

En cas d'échec ou de récidive de l urétrite il faut comme dans toutes les urétrites non gonococciques rechercher une *malformation* congénitale, des anomalies du méat, une atrésie cicatricielle re-

chercher un foyer local. Les techniques de radiocinématographie que nous utilisons depuis peu avec Noix, en surveillant l'épreuve mictionelle sous l'amplificateur de brillance, nous ont donné d'utiles enseignements. Enfin, il faut évidemment rechercher et traiter la ou les partenaires. Leur examen minutieux permet presque toujours de trouver chez eux des manifestations uro-génitales ou conjonctivales.

Résumé

La diagnostic de l'urétrite avec inclusions virales s'appuie donc essentiellement sur la constatation d'inclusions tout à fait semblables à celles trouvées dans le groupe « psittacose-ornithose ». Cette constatation est à elle seule de grande valeur; pour Lépine et Sohier « la technique microscopique, qu'il s'agisse de frottis ou de coupes, joue un rôle capital en matière de maladie à virus».

Urétrites rares, contagieuses, aux complications les plus variées, les urétrites avec inclusions virales font souhaiter que les recherches actuellement en cours permettent d'aboutir à des thérapeutiques plus efficaces.

Summary

Diagnostically, urethritis with viral inclusions leans on the finding of inclusions similar to those in psittaco-ornithoses. As expressed by Lépine and Sohier, microscopy whether of smear or of section, is of great importance. Viral urethritides are contagious, often associated with complications; present investigations may lead to more effective therapy.

Zusammenfassung

Die Diagnose der Urethritis mit virusartigen Einschlüssen stützt sich hauptsächlich auf die Feststellung von Einschlüssen, ähnlich denen bei der Psittakose-Ornithose. Diese Urethritiden sind selten, führen zu den verschiedensten Komplikationen und sind ansteckend. Die Untersuchungen, die zur Zeit im Gange sind, berechtigen zu der Hoffnung, daß bald wirksamere Behandlungsmethoden gefunden werden.

Bauer H.: Urol. int. 9 154–170 (1959)

Mikroskopischer Nachweis der manifesten und latenten Trichomoniasis urogenitalis beim Manne

Microscopic Demonstration of Manifest and Latent Trichomoniasis urogenitalis in Males – Examen microscopique de la trichomonase urogénitale chez l'homme

H. Bauer, Erlangen, Germany

Wer sich der Mühe unterzieht, die Trichomoniasis-Literatur daraufhin zu sichten, welche Nachweismethoden die einzelnen Autoren anwandten, welche Methoden sie für die besten und welche sie für unbrauchbar hielten, wird eine erhebliche Diskrepanz der Meinungen feststellen können. Eine solche Diskrepanz der Meinungen war schon früher bei sehr vielen, wenn nicht bei allen Punkten des «Fragenkomplexes» der urogenitalen Trichomoniasis festzustellen – (ich habe darauf 1942, besonders 1943 und später wiederholt hingewiesen) – und sie ist auch heute noch aus vielen, zum Teil *nicht unwesentlichen Punkten ersichtlich.*

Bezüglich der Methodik können allgemein Meinungsverschiedenheiten auftreten je nach der Fachrichtung des Untersuchers (Gynaekologen, Urologen, Venerologen, Parasitologen, klinisch oder praktisch tätige Ärzte, Laboratoriumsärzte usw.) bzw. nach den Anforderungen, die an eine Nachweismethode gestellt werden (Erstnachweis oder Heilungskontrolle-Untersuchungen, Art und Provenienz des untersuchten Materials, Diagnose «Trichomonas» oder Species-Identifikations-Diagnose «Trichomonas vaginalis» usw.), ferner nach den zur Verfügung stehenden Einrichtungen und Möglichkeiten, nicht zuletzt auch nach der Zeit, die dem Untersucher für den Nachweis zur Verfügung steht und nach der Erfahrung, die er sich mit der einen oder anderen mikroskopischen Methode erworben hat und damit also auch je nach Gewohnheit. Schließlich ist auch noch in Betracht zu ziehen, daß neben mannigfachen äußeren Umständen, wie der Güte des Mikroskopes, der

Temperatur im Untersuchungsraum usw. auch personelle Faktoren, wie z. B. die Sehkraft, aber auch die Übung und die Kritik des Untersuchers bei den einzelnen mikroskopischen Methoden von Bedeutung sein können.

Eine ziemliche Einhelligkeit der Meinungen, wenn auch keine vollkommene, besteht eigentlich nur darüber, daß die kulturelle Untersuchung – unter der Voraussetzung optimaler sensibler Nährböden und geeigneter Einsaaten – jeder mikroskopischen Untersuchungsmethode überlegen ist, besonders dann, wenn es sich um Urinuntersuchungen handelt (vgl. die Ergebnisse von Whittington, Feinberg und Whittington, Durel und Roiron, Sorel, Kean und Day, Durel und Siboulet, Harkness und King, Roiron-Ratner, Siboulet u. a. einerseits, Berić, Milanović und Kranjčić andererseits).

Nun ist aber die Möglichkeit zu kultureller Untersuchung nur an bestimmten Kliniken und Instituten gegeben, aber keinesfalls an allen, die sie eigentlich routinemäßig durchführen sollten, und schon gar nicht in der Praxis. Gerade die Verhältnisse der allgemeinärztlichen und fachärztlichen Praxis sollen aber hier berücksichtigt werden: sie unterscheiden sich wesentlich von den Bedingungen der Klinik, nicht nur, was die Größe des Krankengutes oder die materiellen Einrichtungen betrifft, sondern insbesondere auch hinsichtlich der für die Untersuchung des Einzelfalles zur Verfügung stehenden Zeit. Hierbei fällt ins Gewicht, daß die Masse der Trichomonas-Infestationen durch die ärztlichen Praxen und Ambulatorien geht, – so weit es sich um Männer handelt, oft ununtersucht oder unerkannt passiert – gerade aber dort sollten diese Fälle möglichst zahlreich erfaßt werden. Diese Forderung ist jetzt mehr denn je berechtigt, nachdem die neueren Erkenntnisse bzw. die jetzt erst anerkannten Gesichtspunkte hinsichtlich der Epidemiologie, der Häufigkeit und Lokalisation der Infestation, ihrer Behandlungsschwierigkeiten usw. breiteren Ärztekreisen bekannt zu werden beginnen und weiter bekannt gemacht werden sollen. Gleichermaßen wie der ärztlich tätige Untersucher wird auch der Laboratoriumsarzt mehr und mehr vor die Frage gestellt werden, ob eine Trichomonas-Infestation im vorliegenden Fall bzw. Material nachweisbar ist oder nicht. Auch der Pathologe kann eine solche unter Umständen im Curettagematerial feststellen.

Es soll daher hier erneut anhand des eigenen, früher in der Klinik, jetzt in der Praxis gesehenen Materials, besonders an Män-

zerfällen und anhand neuerer Literatur zur Frage des Tr Nachweises beim Manne Stellung genommen werden.

Die in Praxis und Klinik am häufigsten angewandten Nachweismethoden sind die verschiedenen Arten der Nativ (= Lebend) Untersuchung ohne oder mit «Vital Kontrastfärbung» (im abgedunkelten Hellfeld, Dunkelfeld, eventuell Phasenkontrast, mit Trockensystem oder Immersion usw) und die verschiedenen Färbemethoden. Diesen werden je nachdem besondere Fixationsmethoden vorausgeschickt oder die Abstriche werden vor der Färbung an der Luft getrocknet. Manchmal wird empfohlen, die noch feuchten Ausstriche sofort entweder einer kombinierten Fixations- und Vorfärbemethode zu unterziehen (z. B. May-Grünwald Lösung) oder sofort zu färben. Die übliche Hitzefixierung, wie sie bei Abstrichen für die Methylenblau oder Gramfärbung meist angewandt wird, ist für den Trichomonadennachweis absolut abträglich. Eine optimale Fixierung stellt diejenige mit Osmiumsäuredämpfen dar doch ist sie in der Praxis kaum durchführbar Eine Vielfalt von Färbemethoden wurde empfohlen, von den differenziertesten und zeitraubendsten (für die Praxis daher ausscheidenden) bis zu den einfachsten (Methylenblau, Gram usw) Es ist mit letzteren beiden Färbungen – wenn nicht hitzefixierte Abstriche vorliegen – für den Geübten Trichomonas (vaginalis) dann erkennbar wenn viele Exemplare vorliegen das gelingt auch mit einfacher Fuchsin Karbolfuchsin- Gentianaviolettfärbung usw aber nur dann, wenn viele Trichomonaden vorhanden sind. Diese Färbemethoden können daher für die Untersuchung von Männern im allgemeinen keineswegs empfohlen werden Allein aus dem «spongiösen» Aspekt einer in der Größe etwa Trich vag entsprechenden Zelle auf das Vorliegen von T v zu schließen wie angegeben wurde, erscheint mir unstatthaft. Verwechslungen sind dabei möglich. Sind Kern und/oder Geißeln sichtbar – und das ist bei diesen Farbungen selten der Fall – dann mag die Diagnose dem Erfahrenen auch ausnahmsweise mit diesen einfachen Färbungen gelingen. Generell ist zu sagen, daß zur färberischen Diagnose besondere Färbungen erforderlich sind, besonders beim Manne

Es bedarf jedoch vorweg der Erwähnung daß die Art der Materialentnahme bzw Materialgewinnung ausschlaggebend für den Erfolg der Untersuchung sein kann z. B bei latenten Infestationen beim Manne. Bei solchen Männern besteht häufig keinerlei Sekretion, es wird daher vom betreffenden Untersucher auch kein

Anlaß gefunden und keine Möglichkeit gesehen, einen urethralen Abstrich zu machen vielmehr wird dann – auf der Suche nach T v sozusagen automatisch – das Prostataexprimat untersucht. Werden dort Tr nachgewiesen, wird der sicher oft irrige Schluß gezogen, die Trichomonaden seien nur in der Prostata vorhanden Tatsächlich ergibt aber die Untersuchung des Urethralgeschabsels (WÄHLIN 1931 MAKARA UND REGINITZ, 1938 BAUER, 1943 LANCELEY 1953 u a.) bei solchen Fällen häufig sowohl vor der Miktion, aber nicht selten auch unmittelbar nach der Miktion (BAUER, 1943 JIRA, 1958) positive Resultate, da isolierte Prostatalatenzen (latente Infestationen der Prostata allein) wohl nur sehr selten und vermutlich nur temporär vorkommen, wenn sie auch immer wieder als häufig bezeichnet werden, besonders von Gynaekologen und einzelnen Urologen, wobei die betreffenden Autoren die Urethra meist nicht oder mittels ungeeigneter Methoden untersucht haben.

Daß das Urethralgeschabsel auch bei Vorliegen einer Urethritis gelegentlich deutlich mehr Trichomonaden erkennen läßt als das Urethralsekret oder diese – bei Nativuntersuchung – überhaupt erst nachweisen läßt, ist eine inzwischen erfahrenen Untersuchern bekannte Tatsache. Weniger bekannt scheint zu sein, daß das Geschabsel unmittelbar nach der Miktion gelegentlich deutlich mehr Trichomonaden als das Sekret zeigt oder diese bei nativ negativem Sekretbefund überhaupt erst aufzufinden gestattet.

Daher kann auch nicht unbedingt der Forderung zugestimmt werden, die Untersuchung des Mannes *habe immer* bei angehaltenem Nachtharn oder zumindest sehr lange angehaltenem Harn zu erfolgen. Freilich ist hierbei sofern überhaupt vorhanden, die Sekretmenge vermehrt und dadurch gelegentlich der Tr Nachweis erleichtert. Daß andererseits der Tr Nachweis, besonders im Nativpräparat, aber auch im gefärbten Ausstrich gelegentlich erschwert oder unmöglich wird – im Urethralsekret oder Urethralgeschabsel – wenn der zuletzt gelassene Harn infolge Fieber starken Schwitzens wegen hoher Außentemperaturen oder Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr oder bei Kristallurie (Phosphaturie usw) hochgestellt (konzentriert) ist, bedarf gleichfalls der Erwähnung Schwankungen in der Menge der nachweisbaren Trichomonaden beim Manne sind bei unbehandelten Fällen bekannt. Bei schwachem Befall findet man sie unter Umständen sowohl im Nativpräparat wie im gefärbten Präparat an manchen Tagen überhaupt nicht, obwohl sie vorhanden sind, wie die nächste Untersuchung am folgenden Tage (ohne

zwischenzeitliche Reinfektion!) ergibt. Worauf diese Schwankungen beruhen, ist unbekannt. Man ist hier auf Vermutungen angewiesen. Man kann annehmen daß der osmotische Druck und das pH des Harnes, vielleicht auch noch andere Faktoren (z. B. Ejakulationstermine, Erektionen, bestimmte Nahrungs- und Genußmittel) für dieses Verschwinden und Wiederkehren bzw Schwanken der Trichomonadenmenge verantwortlich zu machen sind.

Die Art der Präparatanlegung ist gleichfalls von erheblichem Einfluß auf den Ausfall der Untersuchung (Adäquate Wärme bei Nativuntersuchung, die sofort und im selben Raum wie die Präparatgewinnung erfolgen muß bzw dünner Ausstrich – von eventuell verdünntem Sekret – für zu färbende Präparate, am besten nach Art eines Blutausstriches mit schief gestelltem Deckgläschen bzw dünner und zarter Ausstrich des Sekretes oder Geschabsels mit der Öse auf gut gereinigten und entfetteten Objektträger) Prostataexprimat verdünnt man bei keiner der beiden Methoden, es sei denn von schleimiger Konsistenz. Dasselbe gilt für Samenblasenexprimat, Ejakulat, Harnzentrifugate bzw Harnbodensatz, aus dem Harn mittels Pipette herausgefischte Flocken, Filamente usw Der Ausfall der Färbung läßt bei dicken Ausstrichen und zähen Materialien meist zu wünschen übrig

Es muß hier all denjenigen Autoren beigepflichtet werden die ausgeführt haben, daß eine längere Einarbeitung und daraus erst resultierende Erfahrung in der Färbetechnik und im Lesen der gefärbten Abstriche notwendig ist (DUREL et al. u. a.) erst eine nicht zu kurze Erfahrung in verschiedenen Methoden gestattet einen Vergleich. Man gibt, besonders in praxi, kaum einmal eine Methode auf, die sich bewährt hat, es sei denn, bestimmte Umstände zwingen dazu. So erging es auch dem Verf. der sich bis 1957 vorzugsweise der nativen Untersuchungsmethode bediente (früher auch gelegentlich der kulturellen mit nicht bakterienfreien Züchtungen) die Nativmethode wiederholt empfahl und mit dieser Methode bei kritischer Diagnostik, wie die Mehrzahl der nativ untersuchenden Autoren seinerzeit zu höheren Nachweisquoten z. B. unter Urethritis non-gonorrhoica Fällen kam, als der Durchschnitt der allein färberisch untersuchenden Autoren. Infolge Zeitmangel war Verf. nun seit 1957 gezwungen, die Nativmethode weitgehend durch die Färbung zu ersetzen

Aus der Literatur der letzten Jahre ging hervor daß von den Autoren, welche Färbemethoden anwandten meist die Giemsa

bzw May-Grünwald-Giemsa Färbung empfohlen wurde (Kucera, Sorel, Jira, Durel, Jira et al. Durel und Siboulet Durel und Roiron Michalzik, Desuscladé, Chappaz, Chappaz und Bertrand Kurnatowska, Müller u a.) während eine Reihe von Autoren die Überlegenheit der Nativmethoden (wet-smear moist slide, NaCl Lösung + Deckglas, hängender Tropfen mit NaCl usw) über alle Färbemethoden betonen (Aparicio-Garrido et al., Whittington Verheye und Kanda, Harkness und King Langeley Bedoya, Bedoya et coll., Piekarski, u. a.) oder die erwähnten Färbemethoden als nicht befriedigend bezeichnen (Aparicio Garrido Riezler, Korte, u. a.) Freilich wird die Giemsa bzw May-Grünwald-Giemsa Färbung in verschiedenen Modifikationen angewandt (Pérez und Blanchard Chappaz und Chatellier, Candiani, Trussell, Desuscladé, Sorel, Kurnatowska, Michalzik, Freeman Müller, Riezler u. a.) sowohl hinsichtlich der Färbung wie auch der Fixation.

Nachdem verschiedene Methoden der Fixierung und Färbung versucht wurden, zeigte sich mir schließlich folgende Methode als für die Diagnostik auch beim Manne in der Praxis ausreichend

1 Urethralgeschabsel wird mit der Öse dünn und zart auf gut gereinigten (entfetteten) Objektträger ausgestrichen und luftgetrocknet. Bei vorhandener Urethralsekretion wird entweder das Sekret dünn mit Öse ausgestrichen oder mit Deckglas das eventuell mit 0,9% NaCl-Lösung oder mit NaCl + CaSO ca 0,5% verdünnte Sekret ausgestrichen. Lufttrocknung Neben dem Sekret immer auch Geschabsel von der Urethralschleimhaut gewinnen und untersuchen!

2. Färbung: Entweder alsbald nach eingetretener Trocknung oder auch erst nach wenigen Tagen, im Falle der $CaSO_4$-»Fixierung« auch noch nach Monaten möglich. Im allgemeinen Färbung in der der Präparatgewinnung folgenden Nacht May-Grünwald auf Präparat tropfen (die Menge richtet sich nach dem Ausstrich Bei wenig Geschabsel können 5 Tropfen genügen, sonst im allgemeinen 10–20 Tropfen) etwa 4 Minuten einwirken lassen; hinzufügen der etwa gleichen Menge Aq dest., nach 2 Minuten abgießen oder zart mit Aq.dest. abspülen, sodann sofort senkrechtes Einstellen in Farbküvette oder besser mit Schichtseite nach unten einlegen in kleine Farbschale mit Giemsa-Lösung (möglichst frisch bereitet und filtriert) von 7 ccm Giemsa zu 80 ccm Aq dest. (bzw 2,5 ccm Giemsa zu 25 bis 28 ccm Aq.dest. bei kleiner Schale für 1 Abstrich), Färbedauer 11 15 Stunden.

3. Wässern im fließenden Leitungswasser für etwa 10–40 Minuten (und länger je nach Schichtdicke des Präparates bzw kürzer bei alter Giemsa-Lösung Während der Wässerung mikroskopische Kontrolle mit Trockensystem anfangs angezeigt, später bei Erfahrung notwendige Dauer makroskopisch abschätzbar) Eventuell Wässerung in Aq.dest.

4 Lufttrocknen der senkrecht gestellten Abstriche. Reinigung der Objektträger Rückseite mit Alkohol.

5. Die Abstriche werden mit kleiner Vergrößerung durchmustert, bei gut gelungener Färbung sind schon hierbei Trichomonaden erkennbar mit zunehmender

Erfahrung auch bei schlechterem Färbungsergebnis. Identifikation immer unter Öl-immersion.

Es kann bemängelt werden, daß weder Pufferlösungen zur Färbung noch regelmäßig ebensolche oder Aq dest. zur Wässerung benutzt werden. Sicherlich ergeben sie bessere Resultate, jedoch sollte mit einfachsten Methoden gearbeitet werden *Die gewählte* Färbemethode, für die nicht der Charakter einer Modifikation in Anspruch genommen wird ist sozusagen eine *Kombination verschiedener* von anderen Autoren angegebener Färbevarianten (Pérez und Blanchard Sorel, Deschiglade, Harkness, Michalzik u a.) Keineswegs gelingt mit dieser Färbung immer der Nachweis der Geißeln, *der unduliereden Membran*, der Basalfibrille, des Achsenstabes (übrigens auch nicht mit den Methoden der genannten *Autoren) aber oft ergeben sich ganz ausgezeichnete, die* Species-Identifikation erlaubende Färbungen. Die Diagnose «*Trichomonas» kann hier schon gestellt werden aus* der Färbung des Protoplasma, der Färbung Form, Größe und Lagerung des Zell*kernes, der Kern Protoplasma Relation, und wenn sichtbar – was* meist der Fall ist – aus dem Blepharoplasten. Die Erkennung der *beweglichen fibrillären Elemente*, der *Geißeln* und der unduliereden Membran ist hier also zur Diagnose nicht Bedingung

Gleichzeitig in derselben *Farblösung liegende, unter gleichen* Bedingungen gefärbte Präparate verschiedener Patienten oder verschiedener *Schichtdicke* vom gleichen *Patienten* ergeben meist differente Bilder Kleine, spindelige Trichomonaden sind meist überfärbt (übrigens auch meist *bei normalkonzentrierter Kurzzeit*färbung!) und lassen meist nur den Kern und den Blepharoplasten, eventuell *Achsenstab, Geißeln* allenfalls *noch* die undulierende Membran, kaum jemals mehr erkennen Je größer die Trichomonadenexemplare sind desto besser färben *sich im allgemeinen* die fibrillären Elemente und die Einzelheiten der Innenstruktur Zusatz leicht *hypotoner Lösungen* zum Sekret, die gleichzeitig trichomonacid wirken, z. B. Kupfersulfatlösungen, ergeben manchmal blendende Färberesultate an *leicht geblähten Trichomonaden und* lassen bei Vergleichen die Geißeln öfters sichtbar werden. Im allgemeinen wende *ich* beim Manne die Lufttrocknung dünner *Ösen*ausstriche (ohne Zusatz von NaCl oder $CuSO_4$) an und bin mit den Ergebnissen in diagnostischer *Hinsicht gleichermaßen zufrieden*.

Die Farblösung, die möglichst frisch und filtriert sein sollte aber nicht unbedingt sein muß kann unter *Umständen – dicht*

verschlossen – bis zu etwa 8 Tagen Verwendung finden, wobei jedoch die Ergebnisse deutlich schlechter werden. Mehr als 15–20 Präparate sollten dann binnen dieser Zeit nicht gefärbt werden, auch empfiehlt es sich, anfangs frische Lösungen zu bevorzugen, um nicht zu sehr enttäuscht zu werden. Die Einarbeitung erfolgt am besten zunächst an Vaginalabstrichen in welchen meist mehr und vermehrt polymorphe Trichomonaden vorhanden sind. Die Färbung und das Lesen der Harnröhrenabstriche (Prostataexprimate usw.) beim Manne erfordern eine gewisse neuerliche Umstellung Anpassung und Einarbeitung. Selbstverständlich sind auch Harnröhrenabstriche bei der Frau, Exprimate der Skene schen Gänge, Cervixabstriche usw. auf diese Weise färberisch untersuchbar oft mit überraschendem Ergebnis gegenüber einem schwach positiven, fraglich positiven (als negativ zu bewertenden) oder negativen Nativpräparat.

Man kann mit $CuSO_4$ «fixierte» Ausstriche auch einfach im Dunkelfeld ungefärbt untersuchen wobei man die Trichomonaden teilweise sehr gut erkennen kann, oder auch auf die Weise daß man eine Ausstrichstelle mit einem Tröpfchen NaCl Lösung oder Zedernöl vermischt und sodann mit einem Deckgläschen bedeckt, mit abgeblendetem Hellfeld Trockensystem oder bei Ölimmersion betrachtet oder eine Öse Karbolfuchsinlösung vom Rande des Deckgläschens her zu der Na-Cl Lösung zufließen läßt, wobei die Trich. gleichfalls – besonders an der Kern- und Geißelfärbung – erkennbar werden. Im allgemeinen gelingt jedoch auf diese eben beschriebenen Weisen der Nachweis von Trichomonaden in einem Ausstrich nur dann, wenn diese in nicht zu kleiner Zahl vorhanden sind. Diese Betrachtungsmethoden für Präparate, die von Männerfällen stammen, sind daher nicht zu empfehlen.

Wenn man sich einmal an die Färbemethode gewöhnt hat, und sei es gezwungenermaßen wird man sie nicht mehr missen mögen und als eine willkommene, während des Untersuchungsbetriebes zeitsparende Arbeitserleichterung empfinden. Die Färbung kann bequemerweise während der Nacht erfolgen. Ein Nachteil der Färbung, wenn sie als alleinige Untersuchung durchgeführt wird, liegt darin, daß ihr Ergebnis im allgemeinen erst am nächsten Tage vorliegt. Bei Erstuntersuchungen von Männerfällen ist es daher zweckmäßig auch ein Nativpräparat anzusehen, doch kann die Durchmusterung desselben, wenn es nicht alsbald als positiv befunden werden kann, im Falle der gleichzeitigen Anlegung eines Aus-

striches für die Färbung abgekürzt werden, was sowohl den Interessen des Untersuchers wie seiner wartenden Patienten entspricht.

Sowohl zur Diagnostik als auch zur Kontrolle des Behandlungserfolges bei Frauen und Männern halte ich jetzt – in Abänderung meiner früheren Meinung die auf langjähriger Übung in der Nativmethode und den enttäuschenden Ergebnissen früherer Färbeversuche bei noch nicht genügender Erfahrung beruhte – die Färbung nach May-Grünwald-Giemsa, wie ich sie anwende, für durchaus brauchbar Und – *was für mich sehr ins Gewicht fällt – sogar für die Diagnostik der urethralen Latenzfälle*, bei denen oft nur Spuren von «Feuchtigkeit» – bei fehlender Sekretion – von der Harnröhrenschleimhaut mittels Öse auf den Objektträger gebracht werden können Die MGrG-Färbung ist nach erlangter Übung der Nativmethode nicht unterlegen vielmehr ergibt sie in vielen Fällen positive Ergebnisse bei negativem oder nur suspektem (fraglich positivem, aber als negativ zu wertenden) Nativpräparat, sowohl bei Frauen (Cervix Urethral Skene Vaginalabstriche nach Behandlung usw) wie bei *Männern (manifeste, pseudolatente und* latente urethrale und prostatische Trichomoniasis) wie die MGrG-Färbung auch oft einen nativ nur schwachpositiven Befund als erheblich stärker positiv erkennen läßt Bei Frauen wie bei Männern halte ich Erfolgskontrollen nach Behandlung sofern kulturelle Kontrollen nicht möglich sind, ohne Färbung jetzt für unvollständig Gefärbte Abstriche zeigen z. B. vaginale Rezidive oft früher an als Nativpräparate Einen weiteren Vorteil sehe ich bei der MGrG-Färbung auch darin, daß bei Männern mit nativ suspektem (fraglich positivem, aber als negativ zu wertenden) Befund durch das gleichzeitig angelegte Färbepräparat der Sachverhalt gelegentlich *schon nach dieser einen Untersuchung* klärbar ist, wodurch sich unter Umständen zahlreiche Wiederholungen der Nativuntersuchung einsparen lassen. Selbstverständlich sind auch einmalig negative gefärbte Präparate nicht beweisend die Untersuchung ist in diesem Falle, wie bei der Nativmethode, zu wiederholen bis zum Ausspruch der Negativität (bei Untersuchung auf Trichomoniasis) mehrmals, und noch öfter auch in größeren Zeitabständen, ehe eine Heilung nach Behandlung einer Trichomoniasis ausgesprochen werden kann.

Wenn ich mich hier über Dinge verbreite, die manchem erfahrenen Untersucher schon bekannt sein mögen und wenn ich dadurch auf einzelne Leser langatmig wirke, so bitte ich dies zu ent

schuldigen. Die breite Darstellung hat aber von meiner Seite aus geschehen, ihre Beweggründe erstens einmal darf ich vielleicht als einer der Hauptverfechter der nativen Untersuchung bei Männern gelten habe daher zweitens einen Irrtum einzugestehen, was meines Erachtens gründlich zu erfolgen hat, und drittens geben mir dazu neuere Veröffentlichungen Anlaß Wie von mir und anderen Autoren schon wiederholt hervorgehoben wurde, ist bei Nativuntersuchung und üblicher abgedunkelter Hellfeld Mikroskopie (aber auch im Dunkelfeld) die Agnoszierung ortsunbeweglicher Gebilde, die zwar ihrer Größe, Form und sonstigem Aspekt nach sehr verdächtig auf Trichomonas sind, aber weder Geißeln, noch undulierende Membran, noch eine Beweglichkeit typischer Art erkennen lassen, als «Trichomonas» nicht statthaft. In solchen Fällen muß die Untersuchung bei Nativmethode so lange wiederholt werden, bis einwandfreie, als Trichomonas agnoszierbare Exemplare nachweisbar sind Es geht nicht an, sich mit der Diagnose «geißellose Rundform» von «Trichomonas» zu begnügen (FRÜHWALD) Inwiefern die Phasenkontrastmikroskopie erlaubt, hier näher zu differenzieren, d. h. dann, wenn auch hier die undulierende Membran nicht sichtbar ist, kann von mir mangels einer solchen Einrichtung nicht entschieden werden (siehe KEUTEL) Jedenfalls kann eine Klassifizierung rundlicher und gewiß auf Tr hoch verdächtiger Gebilde – die jedem erfahrenen Untersucher wohl bekannt sind aber eben weder Geißeln, noch undulierende Membran noch irgendeine Art von Bewegung erkennen lassen – als «Trichomonas» dazu führen, daß LANGLEYS Bemerkung deren generelle Stichhaltigkeit zwar in Zweifel gezogen werden muß dennoch eine gewisse Berechtigung erhält. LANGLEY schrieb «In degeneration flagellatory movement is quickly lost and the flagella often become closely adherent to the outer membrane of the organism so that it resembles a pus cell. It is possibly this similarity which is the cause of the high incidence of Trichomonas vaginalis infections (especially in the male) reported from some sources.»

Geißel*lose* Trichomonaden sind überdies, wovon man sich gelegentlich anhand eines gut gefärbten Präparates überzeugen kann, im Verhältnis zu den geißelführenden ziemlich selten es handelt sich dabei meines Erachtens immer um degenerierte, absterbende Exemplare, vielleicht auch gelegentlich um solche, die einer Vielfachteilung entgegenreifen. Bei der üblichen Zweiteilung geht bekanntlich je ein Geißelpaar mit dem sich teilenden Blepha-

roplasten Freilich erscheinen auch im gefärbten Präparat manche *Exemplare, die sonst gut gefärbt sind,* als «geißellos» aber der Umstand, daß die Geißeln nicht zu sehen sind, bedeutet nicht unbedingt, daß sie nicht oder nicht mehr vorhanden sind. Davon bleibt die Tatsache unberührt, daß bei Männerfällen häufig geißellos erscheinende Exemplare, manchmal nur solche, im Nativpräparat gefunden werden können. Im übrigen scheint mir nach den Beobachtungen im gefärbten Präparat der ganze fibrilläre Apparat wesentlich widerstandsfähiger zu sein als der sonstige Zelleib, indem nämlich nicht ganz selten jener isoliert – nach Platzen der Zelle – färberisch gut zur Darstellung kommt.

Jedenfalls würde sich unter Einhaltung der oben erwähnten, bei Nativuntersuchung notwendigen Kriterien der von FRÜHWALD unter Fällen von Urethritis non-gonorrhoica gefundene erstaunlich *hohe Prozentsatz von 46,2% Trichomonas-Urethritiden (49 Fälle* unter 106 Fällen von U.n.-g., dabei aber in 45 der «Tr positiven» *Fälle «geißellose Rundformen» nur in 4 Fällen «Geißelformen»!)* auf 3 7% positiver Befunde erniedrigen. Es darf angenommen werden daß z. B. eine geeignete Färbemethode imstande gewesen wäre, bei einmaliger Untersuchung zumindest in einem Teil der *Fälle* FRÜHWALDS eine *Klärung der Diagnose einwandfrei herbeizu*führen, noch sicherer natürlich eine allenfalls mögliche kulturelle Untersuchung allenfalls auch eine *wiederholte* Nativuntersuchung

Das eigene Material an vergleichsweise mit Nativmethode (NaCl + Deckglas) und MGrG-Färbung untersuchten Männerfällen ist zwar weil in der Praxis gewonnen, klein und statistisch nicht verwertbar Immerhin scheint es mir anzuzeigen, daß die MGrG-Färbung beachtliche Ergebnisse liefert, auch dann, wenn nur gelegentlich optimale Färbebedingungen eingehalten wurden (frischbereitete Giemsalösung) Es sei daher angeführt, obwohl die kulturelle Kontrolle fehlt, weil es sich mit dem Ergebnis vergleichender Untersuchungen anderer Autoren, z. B an größeren *Reihen von Frauen durch* VERA ROIRON RATHER, ALICJA KURNATOWSKA, CLAUDE SOREL doch etwa vergleichen läßt. An Mannern wurden soviel ich sehe, bisher vergleichende Untersuchungen zahlenmäßig nur von JIRA bekanntgegeben, wenn auch die Giemsa bzw MGrG-Färbung von DUREL UND ROIRON SOREL, KUCERA, LEGA, u a. als überlegen bezeichnet wurden. SOREL gab bei Vergleich Nativuntersuchung MGrG-Färbung an Frauen bekannt, die Nativuntersuchung ergebe gegenüber der Färbung ein Nachweis-

defizit von 41,4% (34 nativ positive, gegenüber 58 gefärbt positiven Fällen). Aus den Angaben von A. KURNATOWSKA läßt sich ein solches Defizit der Nativmethode in Höhe von 24,4%, aus den Angaben von V. ROBSON RATNER von 17,1%, bei JIRA von 32,7% errechnen.

Im eigenen, kleinen Männermaterial läßt sich an den Abstrichen (nicht an Fällen gezählt) ein Defizit der Nativmethode von 16,2% errechnen, wobei allerdings hinzugefügt werden muß, daß es sich um Abstriche sowohl bei Erstuntersuchungen wie bei späteren Untersuchungen trichomonas-positiver Fälle allein handelt.

Das eigene Material ergibt: von 15 T. v.-positiven Männern wurden 12 Männer bei 1. Untersuchung, 2 Männer bei 2. Untersuchung, 1 Mann erst bei 3. Untersuchung als positiv befunden.

		Untersuchung	
Untersuchungsmethode	1.	2.	3.
nativ pos., gef. neg.	1		
nativ neg., gef. pos.	1	1 ( )	
nativ pos., gef. pos.	4		1 ( )
nativ pos., gef. nicht untersucht	5		
nativ nicht untersucht, gef. pos.	1	1 (b)	

(a) 1. Untersuchung: nativ suspekt, gef. neg.
(b) 1. Untersuchung: nativ nicht untersucht, gef. suspekt
(c) 1. Untersuchung: nativ neg., gef. suspekt
2. Untersuchung: nativ neg., gef. nicht untersucht

Bei 10 der angeführten 15 Männer wurde im Verlaufe der Untersuchungen vor, während und nach der Behandlung verschiedentlich nativ und gefärbt gleichzeitig untersucht (überwiegend allerdings, was aus der Zusammenstellung natürlich nicht hervorgeht, im gefärbten Präparat allein!).

Die Ergebnisse der angeführten Untersuchungen scheinen dem Verfasser trotz ihres relativ geringen Umganges ebenso wie seine sonstigen inzwischen mit der Färbemethode gesammelten Erfahrungen anzuzeigen, daß man bei Zeitmangel auf die Nativuntersuchung verzichten kann. Unter Zeitmangel wäre nicht zu verstehen, daß für die Anlegung und kurze Betrachtung eines Nativpräparates, sondern daß für die gründliche Betrachtung des Nativpräparates die notwendige Zeit nicht erübrigt werden kann. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse aber auch, daß man nach Möglichkeit beide Untersuchungen anwenden sollte, und daß man sie im Falle der Negativität wiederholen muß. Auf die Notwendigkeit wieder

	Vergleichsuntersuchungen					
	nativ neg. gef. neg.	nativ neg gef. pos.	nativ pos. gef. pos.	nativ pos. gef. neg	nativ neg. gef. suspekt	Tot.
Urethra	4	3	11	1	1	20
Prostata	3	4	6	2	1	16
Doppelpräparat von 10 T -pos. Männern plus:	7	7	17	3	2	36
Ergebnisse der Doppel-Entnuntersuchungen (Urethra) (siehe früher)	1	2	5	1	1	10
Total	8	9	22	4	3	46

Positive Präparate. 35 (+3 suspekt pos. = 38)
nativ pos. Präparat 26
gef. pos. Präparate 31 (+3 suspekt pos. = 34)
Negative Präparate: 24 (—3 suspekt pos. = 21)
nativ neg. Präparate 20
gef. neg Präparate 15 (—3 suspekt pos. = 12)

Übereinstimmendes Ergebnis.
negativ 8×
positiv 22×
30×

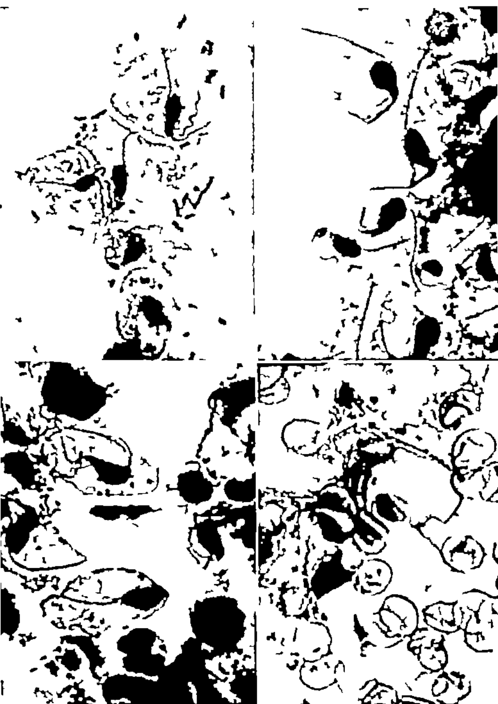
Differentes Ergebnis.
nativ pos./gef. neg 4×
nativ neg /gef. pos. 9×
nativ neg /gef. suspekt 3×
16×

holter Nativuntersuchung wurde bereits früher verschiedentlich hingewiesen. Man kann andererseits aber nicht sagen, daß die Nativuntersuchung bei Männern selten positive Resultate ergibt und daß man sie daher aufgeben sollte (Sorel.) Es haben, zumin-

Abb. 1 Mit Kapillare aspiriertes und mit $CuSO_4$-NaCl vermischtes Exprimat bei Trich.-Skeneitis. May-Grünwald- und Giemsa Langzeitfärbung. Vergr etwa 2400 ×
Abb. 2. Vaginalausstrich ($CuSO_4$-NaCl) bei Trich. Kolpitis, Urethritis und -Cervicitis. May-Grünwald- und Giemsa-Langzeitfärbung. Vergr etwa 2400 ×
Abb. 3. Gleicher Ausstrich wie Abb. 2.
Abb. 4 Cervikal-Trockenausstrich bei rezidivierender Trich. Kolpitis. May-Grünwald- und Giemsa-Langzeitfärbung. Vergr etwa 3000 ×

Fig 1 Trichomoniasis of skene glands. Expressed secretion aspirated with capillary tube and mixed with copper sulfate-sodium chloride. 2400 ×
Fig 2. Vaginal, urethral and cervical Trichomoniasis. Vaginal smear (copper sulfate-sodium chloride) stained by May-Grunwald-Giemsa method. 2400 ×
Fig 3 Same as fig 2.
Fig 4 Recurrent vaginal Trichomoniasis. Dried cervical smear (May-Grunwald-Giemsa) 3000 ×

Fig 1 Trichomonas traités par le $CuSO^4$-NaCl. Coloration prolongée au May-Grünwald-Giemsa. Grossissement 2400
Fig 2. Prélèvement vaginal ($CuSO^4$-NaCl) lors d'une infection à trichomonas. Mêmes colorations et grossissement que la fig 1
Fig 3. Même prélèvement que celui de la fig 2.
Fig 4 Prélèvement cervical lors d'une colpite récidivante à trichomonas. Préparation sèche, avec coloration prolongée au May-Grünwald-Giemsa. Grossissement environ 3000 ×



et à enregistrer le nombre des hommes infectés par le parasite, comme l ont déjà fait auparavant d autres auteurs Dans le présent travail, comme dans l étude antérieure, nous avons consacré une attention spéciale aux conjoints et partenaires des femmes chez lesquelles nous avions décelé la présence du trichomonas vaginal *Les cas sur lesquels porte notre travail* proviennent pour une partie du matériel recueilli à la Clinique de Gynécologie et d Obsté trique de la Faculté de Médecine à Belgrade, où nous avons com mencé à nous occuper de ce problème et pour l autre du matériel observé à l Hôpital de Gynécologie et d Obstétrique de la ville de Belgrade ou nous avons continué nos recherches. Nous disposons jusqu à présent d un total de 364 cas, conjoints et partenaires de femmes porteuses de trichomonas diagnostiqué dans les consulta tions des deux établissements mentionnés, chez lesquels nous avons pratiqué l examen des sécrétions urétrales, ce qui nous a permis de constater que 142 d entre eux (soit 39 %) étaient également por teurs du trichomonas vaginal.

Chez les hommes examinés nous nous sommes particulièrement attachés à retrouver les foyers de l infection à établir le tableau bactériologique de la flore urétrale, de l âge et du milieu social, ainsi qu à l étude des sécrétions urétrales. L aspect et l abondance des sécrétions urétrales sont d une importance majeure Ainsi parmi le nombre des patients mentionnés il y en avait dont la blennor ragie était si forte qu ils se voyaient contraints de porter même des calottes de coton hydrophile car les sécrétions très abondantes laissaient non seulement des taches sur leurs sous-vêtements mais elles les maculaient D autres cependant, qui étaient porteurs du trichomonas vaginal dans l urètre n accusaient aucun signe d in fection, si bien qu ils se considéraient comme indemnes et refu saient de se soumettre à l examen niant obstinément qu ils étaient infectés.

Dans le présent travail nous nous bornerons aux 3 facteurs primordiaux 1) le tableau bactériologique de la flore urétrale 2) les foyers d infection et 3) l état des sécrétions urétrales.

Pour ce qui est de l âge des patients il s étend de 16 à 50 ans, c est à-dire qu à l exclusion de l enfance ils étaient de tout âge à partir des premiers rapports. Quant au milieu social là aussi toutes les classes sociales et les professions se trouvaient représen tées, depuis les étudiants les médecins, les employés et les ouvriers et quelques agriculteurs.

Tableau I

Aspect bactériologique de la flore urétrale chez les 364 hommes examinés.

Tableau bactériologique des sécrétions urétrales d'après leur degré de pureté

Ier degré		II degré		III degré		IV degré		V degré		VI degré	
nombre	%	nombre		nombre	%	nombre	%	nombre		nombre	%
12	3,32	67	18,4	95	26,12	2	0,56	142	39	46	12,6

Dans le tableau ci-dessus qui montre l aspect bactériologique de la *flore urétrale*, il *saute immédiatement aux yeux que sur les* 364 hommes examinés, dont les femmes ont été traitées dans les établissements mentionnés plus haut, 142 (39 %) étaient atteints d une infection à trichomonas. Dans notre premier travail nous avions trouvé que le taux était de 34 7% tout en observant qu il nous semblait devoir être plus élevé en réalité, ce qui a été confirmé dans la présente étude. Même à présent, il se peut très bien que le pourcentage soit plus fort encore du fait que bon nombre d hommes ne se sont pas présentés à l examen en se soumettant aux prescriptions données. Certains d entre eux avaient uriné avant l examen, lavant ainsi le canal urétral, puis ils avaient refusé de se prêter à un nouvel examen, de sorte que, à notre avis, l étude de ces cas est insuffisante Or leur nombre est relativement grand Dans ce travail-ci on peut se rendre compte qu il y a un nombre assez appréciable de patients infectés par les mycoses, à savoir 46 (12 6 %) lesquelles dans notre communication précédente atteignait à peine 2 1% *Le fait est qu à ce moment-là nous accordions moins d at*tention aux autres éléments de la flore et aux mycoses entre autres. De plus nous appliquons ces derniers temps bien d avantage d antibiotiques à spectre d action beaucoup plus étendu qu auparavant. Comme on le sait, ceux-ci favorisent particulièrement la rapide croissance et le développement des Monilia, bien entendu au cas ou ces derniers étaient déjà présents chez le patient.

Le précédent tableau montre que le 1er degré de pureté des sécrétions urétrales a été noté chez 12 hommes au total (3,32%) Ce sont ceux chez lesquels la blennorragie était absente de même que tous les autres symptômes d une infection à trichomonas. Le IIe degré dit des saprophytes, a été enregistré dans 67 cas (18 4%) Ce sont en sommes les urétrites dont la blennorragie est minime et ne gêne aucunement le malade Dans les cultures les plus fréquents étaient les Micrococcus catharalis, puis les vibrions, les bacilles diphthéroïdes, les Gram négatifs et Gram labile, bacillus coma etc.

Dans le tableau I le IIIème degré, auquel correspondent 95 cas (26 12%) est également frappant De plus il est particulièrement important car les sécrétions de ce degré contiennent une flore urétrale pathogène non spécifique streptocoques, staphylocoques, entérocoques, colibacilles, Aescherichia coli, spirilles diplocoques Gram positifs etc Les malades présentant une flore à ce IIIe degré sont les plus réfractaires au traitement, car les antibiotiques ont une faible action. Il importe de mentionner que nous avons procédé à la différenciation des cas du IIIe degré en pratiquant la culture des bacilles, c est à-dire en ensemençant les sécrétions sur des milieux de culture Ainsi sur 95 cultures la majeure partie des microorganismes obtenus étaient des staphylocoques, 52 cas (54 8%) puis des streptocoques 30 cas (31,57 /) et les autres étaient des colibacilles Aescherichia, 6 cas (6 32) des spirilles, 4 cas (4,21 /) et 3 cas de leptotrix, etc.

Bien que ce travail n englobe pas les infections gonococciques, nous sommes tenus de constater que sur les 364 hommes examinés, il n y avait que deux cas (0 56%) du IVe degré de pureté, c est à dire porteurs de gonocoques. Ils avaient été infectés non par leur épouse, mais par des partenaires, qui avaient assez longtemps été résistantes à tous les antibiotiques Par conséquent sur 364 patients à urétrite non gonococcique il y en avait 283 (77 72) dont 95 cas (26 12 /) d urétrites pathogènes non spécifiques 142 cas (39) d urétrites dues au trichomonas et 46 cas (12 6) d urétrites mycotiques.

Evidemment si on opérait des examens en masse sur des hommes indépendamment des colpites mentionnées dont seraient atteintes leurs conjointes ou leurs partenaires nous trouverions peut-être un tableau tout à fait différent et même des proportions inverses quant aux éléments de la flore urétrale bactérienne

Tableau II

Les foyers d infection du trichomonas.

Localisation du trichomonas vaginal chez les hommes 364 cas total

Prépuce nombre	%	Urètre nombre	%	Prostate nombre	%	[illegible] nombre	%	Pyelum nombre	%
5	1,38	142	39	24	6,58	96	25 4	6	1 7

Il y a tout intérêt, bien entendu à détecter les foyers d infection du trichomonas, pour rendre plus efficace le traitement de la maladie Ce qui frappe de prime abord dans le tableau ci-dessus

c'est que dans tous nos cas nous avons pu dépister le parasite dans l'urètre qui est par conséquent son siège d'élection. Mais, outre ce foyer permanent, dans 5 cas (1 38% du nombre, total et 3,5% du nombre des localisations) nous avons décelé le trichomonas sur le prépuce également. Mentionnons aussi que chez les taureaux porteurs de trichomonas les vétérinaires le découvrent plus fréquemment sur le prépuce que nous ne le trouvons chez l'homme.

L'un des foyers les plus difficiles à atteindre est certainement la prostate. Sur 142 patients le parasite y était présent dans 24 cas (6,58 % du total et 16 8 % du nombre des localisations). Il va sans dire que cette localisation est une des plus graves, vu que le parasite peut difficilement être éliminé de la prostate.

Parmi nos patients, 96 recelaient le parasite dans la vessie également (25 4% du total et 67,2% des localisations). Dans notre précédent travail le taux de parasites présents dans la vessie était de 21,5% donc bien plus faible que le taux actuel. En effet, cette fois, la raison en est qu'à présent nous ne nous contentons pas seulement de l'examen direct du sédiment au microscope, nous ensemençons le sédiment sur des milieux de culture et nous trouvons le parasite bien plus fréquemment qu'auparavant.

Le parasite dans le pyelum a été identifié chez 6 hommes au total (1 7% et 4,2% des localisations). Ce résultat provient du fait que nous avons rarement pu examiner le pyelum, pour des raisons de technique et puis à cause de refus des patients à se soumettre au cathétérisme. Nous avons pratiqué ce dernier dans les cas ou les patients avaient été auparavant porteurs du parasite dans la vessie et malgré le traitement, celui-ci persistait ou bien, après un intervalle assez court, réapparaissait dans les urines. C'était, en somme, le signal qui amenait à pratiquer également le cathétérisme des uretères.

En ce qui concerne l'abondance des sécrétions urétrales chez les 346 hommes examinés, celle-ci était très variable. Dans 64 cas (17,54%) il n'y avait point de sécrétion bien que nous ayons trouvé le trichomonas vaginal chez 9 patients. La sécrétion était minime dans 114 cas (31,3%) mais dans 186 cas (51%) elle était, par contre, très abondante. Sur ce nombre 24 porteurs de trichomonas avaient des sécrétions si abondantes qu'elles en étaient gênantes pour eux.

Pour pratiquer l'examen des sécrétions, nous prélevions les frottis sur le prépuce d'abord puis dans l'urètre, après quoi nous faisions uriner le patient, et finalement nous collections l'urine

nécessaire à l'examen du sédiment. Enfin nous soumettions chaque patient à un léger massage de la prostate afin de pouvoir examiner les sécrétions de la prostate. Dans les cas de cystite résistant au traitement et dans les cas de rechute nous pratiquions également le cathétérisme des uretères. Ces derniers temps, comme nous l'avons dit plus haut, outre l'examen au microscope du sédiment, nous ensemencions ce dernier pour obtenir des cultures, de sorte que nous avons pu procéder ainsi à des examens comparés de chaque sécrétion urétrale.

Commentaire

Bien que le trichomonas vaginal ait déjà été identifié dans la blennorragie d'une femme en 1836 par un auteur français, Donné, l'étude de ce parasite, chez les femmes et les hommes ne commence en réalité que dans le deuxième quart de ce siècle. Cependant il existe des travaux qui relatent des recherches sur le trichomonas vaginal chez les hommes également. Ainsi dès 1876 Marchand avait noté la présence du trichomonas vaginal dans les glandes annexes et les voies urinaires des hommes. *Miura et Dock* ont confirmé, en 1894 la présence du trichomonas vaginal dans la prostate et les voies urinaires masculines. Outre Ackermann et Nitschke il convient de mentionner Stuhler, qui jusqu'à la fin de 1938, avait systématiquement étudié les sécrétions de la prostate chez 32000 hommes et avait dépisté le trichomonas vaginal chez 16 d'entre eux. Freed et Sorel décèlent le parasite dans les sécrétions urétrales, Allen dans le sédiment de l'urine, en assez grand nombre. Recourant à la cystoscopie cet auteur trouve dans ces cas un œdème bulleux à pétéchies. Allen et Butler considèrent le trichomonas vaginal comme un facteur étiologique responsable d'un assez grand nombre de prostatites chroniques.

Résumé

1) Parallèlement à l'étude de la trichomonase chez la femme il importe obligatoirement d'étudier le conjoint ou le partenaire, de sorte qu'il ne faut pas considérer séparément le problème du trichomonas chez l'homme, car il est commun à l'homme et à la femme.

2) Il est indispensable de rechercher les foyers d'infection chez les deux conjoints, car c'est une condition à l'efficacité du traitement.

3) Dans les deux sexes il convient de tenir compte de l'immunité et du diagnostic sérologique.

4) A l'occasion de l'examen des patients du sexe masculin on est tenu de pratiquer tous les examens complémentaires sur les porteurs sains chez lesquels les symptômes

de la maladie apparemment n existent pas mais dont les femmes ou les partenaires accusent des réinfections ou rechutes fréquentes.

Summary

Of 364 males, whose wives or sexual partners had trichomonas vaginalis infection, 142 (39 %) demonstrated the organism in the urogenital tract. The urethra was involved in all these (39 %) the prepuce in 5 (1.38 %) prostate, 24 (6.58 %) bladder, 96 (25.4 %) renal pelvis, 6 (1 7 %) Prostate and renal pelvis were inaccessible to therapy which, at present, is local. Examination of the male partner of the infected female is absolutely necessary if both are to be successfully treated.

Zusammenfassung

Der Autor weist auf die Notwendigkeit hin, neben den mit Trichomonas vaginalis infizierten Frauen auch die Ehemänner bzw Geschlechtspartner zu untersuchen. Ferner ist es unerläßlich, den Sitz der Infektion festzustellen, da erst danach eine wirksame Behandlung möglich wird. Besondere Beachtung verdienen die Patientinnen, die zu Reinfektionen oder häufigen Rückfällen neigen, da diese Rückfälle durch gesunde Keimträger bedingt sein können.

Perju, A.: Urol. Int. 8: 178–188 (1959)

La valeur comparative des méthodes de diagnostic dans la trichomonase uro-génitale

Comparative Value of Diagnostic Methods in Urogenital Trichomoniasis
Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Methoden zur Diagnose der Trichomoniasis

ALEXANDRU PERJU Bucarest, Roumanie

La trichomonase uro-génitale est une entité morbide parasitaire du tractus uro-génitale de la femme et de l'homme, produite par le flagellé Trichomonas DONNÉ, par transmission vénérienne. *Par le facteur d'extension numérique qui atteint environ 30%* des femmes d'âge sexuelle et presque la moitié de leurs époux, par le facteur d'extension géographique, étant rencontré à travers le monde d'un pôle à l'autre et sur tous les méridiens, par le facteur de transmission sexuelle, ainsi que par le facteur de difficulté thérapeutique, cette parantose devient un problème d'Importance médico-sociale toute particulière, étant à présent la maladie vénérienne la plus répandue.

La mise en évidence du flagellé Trichomonas DONNÉ (T.D.) dans les exsudats pathologiques est importante dans deux situations

Le décèlement des nouveaux cas de Trichomonase uro-génitale (TUG)

Le contrôle des résultats thérapeutiques.

Le diagnostic efficient de laboratoire de la TUG dépend de

A. *Le mode de prélèvement du produit pathologique* lorsqu'il faut tenir compte de

a) le choix du moment optime pour l'examen
b) le choix de la plus adéquate technique de prélèvement
c) *le prélèvement de tous les foyers infestés des voies urogénitales.*

B. *L emploi des méthodes de laboratoire* avec le rendement le *plus élevé* et leur association.

C. *La réitération des examens*

Dans ce travail on a cherché la valeur comparative des techniques de prélèvement des trois groupes de méthodes de labora toire, utilisés dans le diagnostic de la TUG

La méthode de travail

I *Chez 50 femmes* avec TUG on a cherché les flagellés dans le vagin, dans l'urètre, la vessie urinaire, l endocervix, la cavité utérine dans les différentes phases du cycle menstruel (après les règles, au milieu du cycle et avant les règles)

Les prélèvements des exsudats pathologiques ont été effectués en même temps à l aide des techniques suivantes du *vagin* avec l anse de platine, avec la spatule par le grattage de la muqueuse vaginale et le prélèvement du contenu vaginal après l instillation de bouillon glucosé 1% (37°C) On a effectué le prélèvement de l *urètre* avec l anse de platine, avec la curette de chalazion par le grattage de la muqueuse urétrale et le prélèvement du contenu urétral après l instillation associé au massage de l urètre. De la *vessie* on a prélevé avec la sonde, on a centrifugé à 1500 tr/mn et on a employé le sédiment pour l examen On a prélevé de l endocervix le produit de grattage avec une petite curette. On a prélevé de l utérus le produit de raclure ou aspiration et durant la menstrua tion, on a recueilli le sang avec la seringue Braun Chez 12 femmes on a fait chaque jour l hémoculture du sang menstruel pendant toute la durée des règles. Durant les prélèvements on a respecté avec la plus grande rigueur les règles d asepsie et d antisepsie et on a eu un soin particulier que les exsudats pathologiques ne soient pas entraînés par voie ascendante du vagin dans l utérus et de l urètre dans la vessie.

Chez 50 hommes avec TUG on a prélevé les produits pathologiques à différents intervalles après la miction (30 min., 2 6 8, 10–12 h.) On a fait les prélèvements en utilisant à la fois les tech niques suivantes *du sillon balano-préputial*, avec l'anse de platine, avec la curette, par grattage léger de la muqueuse, surtout dans la région du frein et le prélèvement après l instillation associée au

massage. De l'*urètre* – avec l'anse de platine, avec la curette de chalanon, par un léger grattage de la muqueuse urétrale à une profondeur de 2–3 cm. instillation de bouillon glucosé avec le massage de l'urètre et l'examen du sédiment obtenu des premiers 10–12 ml d'urine. On a prélevé de la *prostate* – après la miction – le produit obtenu par instillation associée au massage. Tout de suite on a prélevé chez une partie des malades (17 cas) le sperme pour l'examen.

Chez les deux séries de malades, les exsudats récoltés par les techniques énumérées ont été ensemencés sur deux milieux de culture (Roiron et C.P.L.M.)

II *Chez 300 femmes* présentées aux consultations de gynécologie on a prélevé le contenu vaginal dans la période immédiate post menstruelle pour 3 frottis. On a instillé ensuite dans le vagin 3–3,5 ml. de bouillon glucosé 1% on l'a rendu homogène avec le contenu vaginal, et on l'a recueilli dans une éprouvette qui a été *mise au thermostat à 37 C.*

Chez 100 hommes époux des malades de TUG on a prélevé le contenu urétral pour 3 frottis 8–12 h après la miction par un léger grattage de la muqueuse urétrale avec la curette On a instillé ensuite 3–3,5 ml. de bouillon glucosé dans l'urètre et après le massage de l'urètre et de la prostate, on a recueilli le contenu dans une éprouvette qui a été mise au thermostat.

L'examen a été fait par 3 groupes de méthodes méthodes d'examen extemporané, méthodes par fixation-coloration des frottis et méthodes par cultures. Pour chaque préparation on a employé 1–2 gouttes du contenu de l'éprouvette L'examen a été fait au microscope en lumière directe, champ noir contraste de phase et trois colorations vitales rouge-neutre 1/500 (examen avec filtre vert) bleu de crésyle 0 75% safranine 0 1% Les trois frottis ont été colorés avec bleu de méthylène, coloration trichromique utilisée pour des frottis cytohormonaux (méthode DANILA MUSTER) et acide osmique 1% – Giemsa (méthode JIROVEÇ) L'examen microscopique des frottis extemporanés et colorés, a été fait avec beaucoup de patience et méticulosité, ayant soin de parcourir avec attention toute la surface de la préparation Le reste du contenu de l'éprouvette a été ensemencé sur 6 milieux de culture le milieu SOREL, JIROVEÇ, INOKI-HAMADA, TERAS, ROIRON RATNER et C.P.L.M TRUSSEL JOHNSON

III Afin de suivre si le nombre de cas de la TUG s accroît par la réitération des examens, les 112 femmes et 49 hommes du deuxième groupe étudié, ont été examinés par deux fois (seulement par des cultures sur le milieu ROIRON et C.P L.M.) dans un intervalle de 7–12 jours depuis le premier examen.

Tous les examens ont été faits dans le même cabinet, complètement outillé à cet effet. Les instruments de prélèvement, les solutions diluantes, les colorants vitaux ainsi que tous les outils de laboratoires, ont été tenus au thermostat avant l emploi. Le bouillon glucosé 1 % (37 C) que nous utilisons systématiquement à l examen des préparations facilite en grande mesure le décèlement des trichomonas. Dans ce milieu, les flagellés modifient leur forme en devenant ovalaires et en même temps très mobiles. Afin de pouvoir appliquer dans les meilleures conditions la méthode des cultures, on a respecté strictement les détails techniques concernant la préparation des milieux, ainsi que l ensemencement des produits pathologiques.

Résultats

A. *La valeur comparative des méthodes de prélèvement*

a) *Le choix* du moment *optimum* de prélèvement du produit pathologique.

En comparant la valeur des résultats des prélèvements faits du vagin dans les diverses périodes du cycle menstruel nous avons constaté que le nombre le plus élevé des cas a été rencontré au cours de la période immédiatement postmenstruelle (1–2 jours après les règles) Si on compte que ce chiffre est égal à 100 % alors dans la période intermenstruelle, le nombre de cas positifs est de 76 % et dans la période prémenstruelle de 90%. La courbe de pourcentage des cas positifs trouvés dans les différentes phases du cycle menstruel, a la même allure que la courbe qui représente la variation numérique des parasites par ml de contenu vaginal. Nous n avons pas trouvé de variations liées au cycle menstruel, dans les prélèvements faits de l urètre, vessie glandes de SKENE ou de BARTHOLIN Mais le pourcentage des cas positifs a diminué de 38% au niveau de l urètre lorsque les prélèvements ont été faits à 30–60 min. après la miction.

Seulement les prélèvements de l endocervix faits 1–3 jours après la fin des règles et les prélèvements endoutérins dans la dernière

journée de la menstruation, ont donné des résultats positifs. Les prélèvements endocervicaux et endoutérins faits dans la période intermenstruelle ont été constamment négatifs.

Chez les hommes, la recherche du T.D à divers intervalles *après la miction a montré que le nombre des cas positifs s'accroît* d autant plus que cet intervalle est plus long Si on compte que le nombre des cas positifs identifiés 10–12 h. après la miction est égal à 100% nous avons trouvé après 30 minutes 54% de cas positifs, après 2 h. 62 % après 6 h. 78% et après 8 h. 96%.

b) *Le choix des plus adéquates techniques de prélèvement*

Chez les femmes, le prélèvement du vagin par la technique de l'instillation avec bouillon glucosé, a donné des résultats supérieurs d environ 16% par rapport aux prélèvements faits avec l anse de platine ou la spatule. Le prélèvement avec la curette de l urètre, a donné des résultats égaux avec la méthode de l instillation, le nombre des cas étant de 22% plus élevé que par la méthode du prélèvement avec l anse.

Chez les hommes la technique de prélèvement avec la curette et la technique de l instillation, ont donné des résultats égaux. Si nous considérons le nombre de cas depistés par une de ces dernières techniques égale à 100% alors on a obtenu par les autres techniques de prélèvement, les résultats suivants le prélèvement à l anse 84% la recherche des parasites dans le sédiment urinaire des premiers 10 ml. de l urine 26% et dans les flocons urinaires 8%

c) *Le prélèvement de tous les foyers infestés du tractus uro-génital*

La recherche systématique, chez 50 femmes avec TUG de l infestation des voies uro-génitales avec T.D a montré les résultats suivants

Dans le vagin 47 cas (94%)
Dans l'urètre 43 cas (86%).
Seulement dans le vagin 7 cas (14%)
Seulement dans l'urètre 3 cas (6%)
– Concomitant dans le vagin et dans l'urètre 40 cas (80%)
– Dans la vessie urinaire 18 cas (36%)
Concomitant dans le vagin, l'urètre et dans la vessie urinaire 15 cas (30%).
Concomitant dans l'urètre et dans la vessie urinaire 3 cas (6%).
Dans l'endocervix 5 cas (10%).
– Dans l'utérus 3 cas (6%).
– Concomitant dans l'endocervix et l'utérus 2 cas (4%)
– Concomitant dans le vagin, l'endocervix, l urètre 2 cas (4%).

La recherche systématique chez 50 hommes avec TUG de l infestation du tractus uro-génital avec T.D a montré les résultats suivants

Dans le sillon balano-préputial 3 cas (6%)
- Dans l'urètre 39 cas (78%)
- Dans la prostate 42 cas (84%).
- Dans le sperme 6 cas (35,3%) on examiné seulement 17 malades.
  Concomitant dans le sillon balano-préputial et dans l'urètre 3 cas (6%).
- Seulement dans l'urètre 8 cas (16%).
- Seulement dans la prostate 11 cas (22%)
- Concomitant dans l'urètre et dans la prostate 31 cas (62%).
- Concomitant dans l'urètre, dans la prostate et dans le sperme 6 cas.

B. *La valeur comparative des méthodes de laboratoire*

La recherche systématique par les trois groupes de méthodes de laboratoire a permis l identification chez 300 femmes, de 86 cas (28 6 %) de TUG et chez 100 hommes, époux ou partenaires des malades avec de la TUG 41 cas (41 %) Les résultats comparatifs des méthodes de mise en évidence des flagellés sont représentés dans les tableaux I II, III IV On a fait la représentation du pourcentage en considérant le nombre total de cas de TUG dé celés séparément dans chaque groupe de femmes et d hommes comme étant 100%

Tableau I

Valeur comparative des méthodes d examen à l'état frais

Méthodes d'examen à l'état frais		Examen direct	Champ noir	Contrast de phase	Colorations vitales: Rouge neutre	Bleu de crésyle	Safranine	Total
femme	nombre de cas	*68*	*71*	*72*	*74*	*72*	*75*	*75*
	pourcentage	79,8	82,5	83,7	86,0	83,7	87 4	87 4
homme	nombre de cas	*20*	*20*	*22*	*27*	*26*	*28*	*30*
	pourcentage	48,7	48,7	53,6	65,8	63,4	70,7	73,1

Tableau II

Valeur comparative des méthodes d'examen par coloration

Méthodes de coloration		Bleu de méthylène	Coloration trichromique	Giemsa	Total
femme	nombre de cas	*62*	*59*	*74*	*74*
	pourcentage	72,0	67,2	80,0	86,0
homme	nombre de cas	*17*	*23*	*33*	*33*
	pourcentage	41,4	56,1	80,4	60,4

Tableau III

Valeur comparative des méthodes d'examen par cultures.

Milieux de culture		Sorel	Jírovec	Inst. Hemsda	Torre	Roiron-Reiner	Trussel Johnson	Total
femme	nombre de cas	72	75	79	80	83	85	86
	pourcentage	83,7	87,2	91,8	93,0	96,5	98,8	100
homme	nombre de cas	31	30	35	36	39	38	41
	pourcentage	75,6	73,1	85,3	87,8	95,1	92,4	100

Tableau IV

Valeur comparative des méthodes de diagnostic de la trichomonase uro-génitale.

Méthodes d'examen		Examen à l'état frais	Examen par coloration	Examen par culture	Total
femme	nombre de cas	75	74	86	86
	pourcentage	87 4	86,0	100	100
homme	nombre de cas	30	33	41	41
	pourcentage	73,1	80,4	100	100

C. *La réitération des examens*

Chez 112 femmes on a décelé par trois examens répétés dans un intervalle de 7–12 jours un total de 34 cas (30 3%) avec TUG avec deux cas de plus par rapport au premier examen. Chez 39 hommes époux des malades de TUG on a décelé 21 cas (42 8%) avec 3 cas de plus par rapport au premier examen. La différence entre le pourcentage du premier examen et le pourcentage de tous les cas dépistés, est de 1 8% chez le groupe de femmes et chez les hommes 4 fois plus grand, 8 1%

Des études comparatives intéressantes, concernant les différentes méthodes de laboratoire dans la TUG ont été faites par Roiron Sorel, Kean et Day Couts, Whittington etc. Ces travaux effectués surtout sur des groupes de femmes, ont mis en évidence la supériorité des méthodes par cultures, mais les opinions étaient partagées à l égard du diagnostic microscopique, certains auteurs considérant efficaces les méthodes d examen extemporané, d autres considérant plus avantageuses les méthodes des préparations fixée-colorées.

Vu que la TUG présente certaines particularités tant chez la femme que chez l'homme en ce qui concerne la fréquence de l infestation, la variation dans l intensité de l infestation dans les divers organes des voies uro-génitales, etc. nous avons choisi pour étudier la valeur comparative des diverses méthodes de diagnostic de cette parasitose deux groupes parallèles de femmes et d'hommes.

On a prêté une attention toute particulière tant aux techniques de prélèvement qu aux méthodes de laboratoire. Le choix du moment optime pour l'examen a grandi les chances de décèlement des flagellés. Les valeurs les plus élevées ont été obtenues lorsque les prélèvements ont été faits chez les femmes dans le vagin et l endocervix 1–3 jours après la fin des règles et dans l urètre, les glandes de Skene, les glandes de Bartholin et la vessie urinaire pendant toute la durée du cycle, la probabilité du décèlement de T D dans ces répères dans la période intermenstruelle étant plus grande que dans le vagin. Les examens endoutérins par l'hémoculture du sang menstruel qui ont donné des résultats positifs, lorsqu ils ont été effectués le dernier jour de la menstruation présentent une importance pratique, en indiquant la nécessité de l administration du traitement local à ce niveau axé sur la période menstruelle. Chez les hommes, l'examen urétral fait 8–12 h. après la miction, ainsi que l examen de la prostate et la spermoculture faits 7–12 jours après le dernier contact sexuel, ont donné les meilleurs résultats.

On a accordé une importance toute particulière aux tech niques de prélèvement des exsudats pathologiques, afin de pouvoir enlever les parasites réfugiés dans la profondeur des foyers uro-génitaux. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant les techniques suivantes chez les femmes le prélèvement du vagin par instillation de bouillon glucosé, de l urètre par le grattage de la muqueuse ou instillation, de la vessie par l examen du sédiment, de l'endocervix par la culture du produit de raclure et de la cavité utérine par l'hémoculture du sang menstruel.

Chez les hommes, les procédés de prélèvement de l urètre à la curette ou par instillation et de la prostate par instillation de bouil lon glucosé associé avec massage, ont donné les meilleurs résultats

L'hémoculture, dans la dernière journée des règles et la sper moculture sont actuellement les méthodes que nous considérons les plus accessibles pour mettre en évidence l infestation à T D des voies génitales supérieures chez la femme et chez l'homme.

L infestation plurifocale concomitante ou successive chez la femme et chez l'homme oblige a rechercher la présence de T.D dans tous les répères accessibles à l examen. Chez la femme, il est nécessaire de chercher le T.D dans le vagin, l'urètre et si possible dans la vessie urinaire, l'endocervix et la cavité utérine et chez l'homme dans l urètre, dans la prostate et éventuellement dans le sperme.

L examen de ces foyers multiples, qui peuvent cacher les flagellés, doit être fait avec une grande attention surtout lorsqu on *effectue le contrôle des résultats du traitement appliqué.*

En comparant les résultats obtenus par les trois groupes de méthodes de laboratoire, nous avons constaté

Sur les procédés d examen extemporané, la coloration vitale avec safranine a donné les résultats les plus élevés (87 4% chez les femmes, 70,7% chez les hommes) Les résultats les plus bas ont été obtenus par l examen en lumière directe, avec lequel on a réussi chez les hommes à identifier le T D seulement chez 48,7% du total des cas, où l on a décelé l infestation.

Si au groupe de femmes, les méthodes d examen extemporané ont donné des résultats avec des valeurs rapprochées, la différence de pourcentage entre la coloration vitale et l examen en lumière directe, a été seulement de 7 6% tandis que chez le groupe d hommes, les colorations vitales ont eu une supériorité de 24 4% par rapport à l examen directe.

Parmi les méthodes de fixation-coloration que nous avons utilisées, la méthode GIEMSA a donné les meilleurs résultats, tandis que les deux autres méthodes ont été inefficaces pour la découverte du T.D En comparaison avec la méthode de coloration vitale, la méthode Giemsa a donné des résultats semblables chez le groupe de femmes et a été supérieure de 7,3% chez les hommes. La méthode de cultures a permis l identification du plus grand nombre de cas d infestation à T D Les milieux Trussel Johnson et Roiron-Ratner dans notre expérience, ont donné les valeurs les plus élevées (98,8% chez les femmes et 95 1% chez les hommes) La différence entre les valeurs extrêmes données par les différents milieux que nous avons utilisés, est presque égale chez les deux groupes étudiés (19 5% chez les hommes, 15 1 % chez les femmes)

Chez le groupe de femmes, cette méthode a permis d obtenir des valeurs de 12,6 % plus grandes que l examen des exsudats natifs et chez les hommes de 27% plus élevées Rapportées à l examen des préparations colorées par la méthode Giemsa, les cultures ont montré des valeurs plus élevées de 14 % chez les femmes et de 19 6% chez les hommes. Avec le milieu Sorel et Jiroveç, le nombre de cas identifiés a été pareil aux résultats obtenus par la coloration vitale. L association des différentes méthodes de laboratoire ainsi que la réitération des examens à certains intervalles de temps, augmente

les chances d'identification du T D dans les exsudats paucipara sitaires.

Lorsqu'il existe des conditions techniques adéquates et lorsqu'elle est effectuée par une personne entrainée par la réponse immédiate et par la valeur élevée des résultats, la méthode de coloration vitale, représente une méthode de diagnostic courant pour l'examen en masse chez les femmes. La méthode des préparations fixées-colorées est recommandée seulement lorsqu'il n'y a pas de conditions pour un examen immédiat.

La méthode des cultures est la méthode la plus sûre de diagnostic de la T U G et bien qu'elle présente certaines difficultés techniques, elle est recommandée chaque fois qu'on exécute l'examen des hommes, le contrôle des résultats thérapeutiques ou lorsqu'on cherche les formes latentes asymptomatiques, ou d'infection haute des voies uro-génitales.

Actuellement on ne peut concevoir de faire des études statistiques et des recherches de la TUG sans utiliser les méthodes de culture sur des milieux de la plus grande efficacité.

Grâce aux méthodes de laboratoire sensibles dont nous disposons et avec lesquelles on a pu déceler les flagellés dans les voies uro-génitales chez les femmes et chez les hommes, il a été possible de soutenir la conception que cette parasitose est une entité morbide – la trichomonase uro-génitale

Résumé

L'auteur considère que le diagnostic efficient de la Trichomonase uro-génitale dépend de a) Le mode de prélèvement du produit pathologique, lorsqu'il faut tenir compte du moment optime pour l'examen, de la plus adéquate technique de prélèvement et du prélèvement de tous les foyers infestés des voies uro-génitales; b) L'emploi des méthodes de laboratoire avec le rendement le plus élevé et leur association c) La répétition des examens.

On étudie parallèlement chez 50 femmes et 50 hommes différentes méthodes de prélèvement des divers foyers des voies uro-génitales. Chez 300 femmes et chez 100 de leurs époux, on étudie les trois groupes de méthodes de diagnostic de laboratoire examens extemporanés, méthodes de fixation-coloration des frottis et méthodes par cultures. Enfin on a répété les examens chez 112 femmes et 49 hommes. L'infestation trichomonasique est identifiée chez 28,6 % des femmes et chez 41 % de leurs époux.

Summary

Efficient diagnosis in urogenital trichomoniasis depends on) the manner in which the specimen is obtained (optimum time, adequate technic, all foci of infection); b) use of most suitable laboratory methods) repetition of examinations.

In 50 men and 50 women different methods of obtaining specimens in different sites in the urogenital apparatus were used. In 300 women and 100 of their husbands three groups of methods were employed in laboratory study The first group included microscopy in direct light, dark field, contrast microscopy and vital staining. The second category included staining with methylene blue, trichrome (Dunlo-Murter) and osmic acid-Giemsa (Jirovec) Culture was the third method. Examination was repeated in 112 women and 49 men. Trichomonal infection was established in 28.6 % of the women and in 41 % of the husbands.

Zusammenfassung

Der Autor führt aus, daß die sichere Diagnose der Trichomoniasis abhängt von

) Art und Zeitpunkt der Entnahme des zu untersuchenden Materials und der U ntersuchung aller in Frage kommenden Herde des Urogenitalsystems;

b) der Anwendung der erfolgversprechendsten Labormethoden;

) der Wiederholung der Untersuchungen.

Bei 50 Männern und 50 Frauen wurden verschiedene Methoden der Materialgewinnung vergleichend untersucht. Die Ergiebigkeit der drei Labormethoden Untersuchung der Nativpräparate Färbung und Kultur wurde bei einer Gruppe von 300 Frauen und 100 unter ihren Männern verglichen. Mehrfach vorgenommen wurden die Untersuchungen bei 112 Frauen und 49 Männern. Bei 28,6 % der Frauen und 41 % ihrer Gatten wurden Trichomonaden gefunden.

Coutts, W. E., Silva-Inzunza, E. and Tallman, B.: Urol. Int. 9: 189—208 (1959)

Urologic Clinic, José Joaquín Aguirre Clinical Hospital,
Medical Faculty Chile University Santiago de Chile

Genito-Urinary Complications of Non Gonococcal Urethritis and Trichomoniasis in Males

Les complications génito-urinaires de l'urétrite non gonococcique et de la trichomonase chez l'homme

Urogenital-Komplikationen der nicht gonorrhoischen Urethritis und Trichomonaden-Erkrankung bei Männern

Waldemar E. Coutts, Edna Silva Inzunza, and Benjamin Tallman

Non-specific inflammations of the genito-urinary tract, a heroic term under which we pompously minimized our ignorance of their true nature, have been slowly separated into definite groups. These groups correspond to the fungal viral, spirochetal, proto- or metazoan agent diseases.

If we consider that abnormal sexual intercourse (lambitus, suctio-penis, coitus analis) are more frequent than we think and that these cavities contain saprophytic and pathogenic germs, we can explain that non-bacterial micro-organisms, by direct or indirect means and in suitable conditions, may produce infections or infestations of the genito-urinary tract.

Fungal infections. According to some authors many species of fungi are found in body cavities (Todd Knighdon Fisher, Negroni, 1935) including the genito-urinary tract, but according to Castellani (1929) they are pathogenic only when they are found in large numbers, but to date the real cause of their virulence has not been found. Recently (1954) Auckland and Preston established the pathogenic role of fungi in the genito-urinary tract.

Many varieties of fungi have been described that produce balanitis, urethritis, prostatitis, epididymitis vesiculitis, pyelo-

nephritis, etc., but the most frequent is Candida Albicans. The diagnosis may be easily made of pathogenic material in fresh preparations observed by contrast phase microscopy or dark field illumination, if mycelium is present (SILVA INZUNZA AND COUTTS, 1953 1954 SILVA INZUNZA et al., 1954 SILVA INZUNZA AND OLMEDO, 1957) On the other hand it is necessary to use stained smears or cultures in appropriate media (FERRADA, 1946 ARDIMAN 1951 FAUNDES, 1955) It is necessary to interpret carefully the value and importance of the presence of fungi in smears and sediments, specially if they coexist with other micro-organisms. Actinomycosis is not frequent among us Pozo in 1950 noted 4 1% of genito-urinary localizations. In 1949 CASTRO AND FERRADA described a case involving the epididymis. COUTTS (1948) studied two cases of urethritis in men with Candida Albicans, one of which presented also a fungal prostatitis. The same authors found fungi in two cases of chronic abacterial epididymitis (Epididymectomy)

In 1921 MÜLLER observed a case of urethrocystitis due to Saccharomycetes and MOULDER in 1946, described a case in the bladder due to Candida Albicans. FERRADA (1946) pointed out another case in the bladder due to Candida Tropicalis

It is possible that if cultures were made of the material obtained by aspiration of the abacterial processes, the percentage of fungal lesions might attain major proportions. We have now adopted this practice especially in the case of non bacterial epididymitis.

Virus infections This question has been studied by many authors, but it is little known among urologists Many viruses are capable of invading the genito-urinary tract and producing disease herpes simplex, mumps, lymphogranuloma venereum Reiter's disease, Behcet s syndrome, etc. (LEVADITI, 1922 ESPILDORA AND COUTTS, 1934 KITAGAWA, 1934 HARKNESS, 1945 COUTTS, 1947 1948 DUREL et al., 1955 SIBOULET 1955) The diagnosis is made by staining methods Mann, Victoria blue Machiavello, showing the presence of inclusion bodies or clumps of elementary bodies, intraepithelial or freely outside the cells. They are Feulgen and McCallum negative and acid resistant. They never develop on artificial culture media. They can remain for years in a latent or inactive state until reactivated by favorable factors.

LV virus is well known as a cause of urethritis (HELLERSTRÖM 1929 KLEEBERG AND LÖWENSTEIN 1930 POLLAK, 1933

COUTTS AND BANDERAS, 1934 MAY 1938 MAY AND CASTIGLIONI, 1938 etc.)

Urethral strictures may occur as complications of urethritis (LEHNERT 1919 KLEEBERG 1928 1935) Reviewing urethral strictures during the past thirty years, COUTTS found that in a large proportion there was a past history of LV inguinal buboes and positive Frei reactions that is why he attributes the origin of urethral strictures to LV virus and not to gonococcus as has been maintained until now

LV virus may also produce other complications such as prostatitis, vesiculitis, epididymitis, orchitis, as has been demonstrated, among others by COUTTS AND VARGAS-ZALAZAR, 1936 SATO AKIRA, 1936 BIZZOZERO AND FRANCHI, 1937 HUARD AND JOYEUX, 1939 BASTOS DE SEQUEIRA, 1942 MIDANA, 1942 GROSSER, 1947 etc.

The bladder is also occasionally affected by virus disease. In 1926 DUBOIS described a case in which he found herpetiform vesicles in the urethra and bladder in a case of herpes zoster In severe cases of dengue fever the bladder has been found to be haemorrhagic. There have also been described cases of cystalgia associated with lymphnode masses due to LV in which cystography shows a deformity of the bladder contour neighbouring the lymph node mass (COUTTS, 1938a COUTTS et al., 1938) Rectal and genital tertiarism frequently involved the posterior urethra, neck, trigone and bladder walls (WEISSENBACH et al., 1934 TOURAINE AND VIALATTE, 1936 BANCIU et al., 1936 COUTTS, 1938a VARGAS-ZALAZAR, 1944) COUTTS AND VARGAS-ZALAZAR (1945a,c) described a fibrous condition of the vesical neck and interstitial cystitis, after finding LV virus in surgically removed tissues.

Even the kidneys do not escape virus disease and this fact is little known.

In 1935 BENDER described a case of haemorrhagic nephritis and renal degeneration in measles, mumps (SABRAZÈS et al. 1927 DUTTA, 1935) in psittacosis (WILSON 1930) GUTMAN (1939) nephritis due to LV virus LOBO ONELL AND LEYTON (1941) observed functional changes in the kidneys during secondary and tertiary state of LV the same is reported by MIDANA in 1940 REICHLE AND CONNOR (1935) found necrotic zones disseminated in the renal cortex AHUMADA (1943) in a case of esthiomene found kidney amyloidosis. Experimentally GOMES AND MAGALDI JORDAO

(1942) and Coutts et al. (1943) have produced nephropathies in monkeys and guinea pigs with LV virus from human buboes. It is necessary to remember that sometimes two or more viruses can coexist producing simultaneously characteristic manifestations (Syverton and Berry 1947) a fact that we must bear in mind in order to evaluate the evolution of virus diseases of the genito-urinary tract.

Spirochete infections This group of infections, except those due to Sp pallida, has been little studied among us and abroad. Moreover it is known that a large number of spirochetes are found in different parts of the organism especially in the oral and rectal cavities, which is a very important fact in our study owing to the frequency of abnormal sexual intercourse (suctio-penis, lambitus, pederastia, etc.)

We preferably base diagnosis on fresh smears observed under dark field illumination or contrast phase microscope (Coutts et al. 1952 1952a,b with Silva 1952 Coutts and Coutts, 1953 Coutts et al. 1954 Silva Inzunza and Coutts, 1955 1954 Silva Inzunza et al., 1954) Harkness, (1950) as we considered dark field illumination superior to the stain methods. Sometimes the diagnosis can be made because the spirochetes are divided up into granules or coccoid forms according to the life cycle, a fact shown by Simon and Mollinedo (1941) and Coutts and Coutts (1953) Study with the electron microscope has greatly contributed to the advance of our knowledge of these micro-organisms (Wile et al. 1942 Morton and Anderson 1942 Mudd et al 1943 Wile and Kearny 1943)

Some cases of urethritis due to spirochetes (Castellani and Chalmers 1919 Bacigaluppo 1926 Macfie, 1931 Coutts et al., 1937 Bustamante, 1938) have been reported in the literature. Coutts and Monetta (1938b) reported three cases of Spirilla urethritis in males following suctio penis In the so-called abacterial pyuria some authors (Vargas-Zalazar, 1937 Coutts, 1938b Bisquert 1938 Coutts and Vargas-Zalazar, 1945c, 1946 Caro 1946 Fieldsend 1947) have found spirochetes. Coutts attributes the origin of the syndrome to oral cavity spirochetes, by direct mechanism (lambitus, suctio-penis 1935) or by transient spirochetemia (Cavalié and Mandoul, 1921 Saez de la Calzada, 1943) Spirochetes have been found in cases of abacterial or residual chronic prostatitis. Coutts et al (1947)

reported them in five of fifty cases, ATLAS (1948) in sixteen of forty patients. COUTTS (1948) added six cases from his private practice. SILVA INZUNZA (1948) found them in twelve of a series of ninety-six patients. In 1954 MÜLLER confirmed this fact and called it prostatitis spirochaetosa. Sometimes spirochetes have been found in renal inflammatory processes (LE PLAY et al., 1912 KON AND WATABIKI, 1918) NANKIVELL and SUNDELL described this organism in trench fever and others in Weil's disease and in war nephritis (SALOMON and NEVEU) Other authors, PATTERSON (1917) STODDARD (1917) and SYMONDS (1917) found spirochetes in urine of fever processes of general infections.

Protozoal infections The protozoa which can infest the genitourinary tract include Amebas, Bodo Lamblia, Balantidium coli, but undoubtedly the most frequent and best known is Trichomonas vaginalis.

Amebic infections Entamoeba hystolytica and E. coli are pathogenic for man, based on the presence of the protozoa in secretions and urine and disappearance of symptoms after appropriate treatment. WATSON (1947) proved it, obtaining positive inoculations in kittens. The diagnosis is made in fresh unstained preparations under dark field or contrast phase microscope by the characteristic amebic movements, that must not be confused with blister formations (COUTTS AND SILVA INZUNZA, 1957) Also, it may be observed in smears stained with hematoxylin.

Amebas may produce renal abscess, epididymitis, cystitis, orchitis, etc. (CABOT 1936 COUTTS AND MARTINI, 1942) Among prostitutes, CARO (1946) found it in 0 1% in urine without bladder symptoms.

Lamblia. It is not frequent, but sometimes has been found in pederasts with acute or chronic erosive balano-posthitis and in prostitutes with vulvo-vaginitis. (GABRIELLE et al., 1938 CASTRO et al., 1949 SILVA INZUNZA AND COUTTS, 1953 COUTTS AND SILVA INZUNZA, 1957) It must be kept in mind especially in war camps because of frequent transient pederastic practices.

Balantidium coli. We have never found it, but BRUMP mentions that MALIWA and VON HANS described a case of urethritis, cystitis and pyelonephritis in a woman. RENDINGER, cited by CRAIG AND FAUST 1943 added another case of bladder infection.

Metazoal infections In 1938 BISQUERTT AND COUTTS reported a case of urinary bilharziosis and afterwards COUTTS saw a case

in a man from Egypt. Other authors, MARTIN LAVAL, 1949 REDEWILL, 1949 stressed the role of Oxyuris and Strongyloides stercoralis involving the genito-urinary tract.

Trichomonas infections Trichomonas vaginalis was considered for many years as a problem affecting only women, in spite of the fact that, sporadically the presence of the parasite was described in men suffering from an inflammatory process of the urethra.

It is only since the introduction of antibiotics and the frequency of residual post-gonococcal urethritis following adequate penicillin therapy (DUREL et al., 1954) as well as the multiplication *of cases of so-called abacterial or non-specific" inflammation* of the genitals that a better knowledge of Tr vaginalis infection and its complications in both sexes has gradually been increasing the importance of a process which can now be safely considered as a definite disease entity according to some authors it is the seventh venereal disease" (POMEROY 1948 FREED 1948)

Trichomonas Vaginalis The parasite was first observed in the year 1836 by DONNÉ in the vaginal discharge of a female. It is commonly described as a pear-shaped or ovoid pentaflagellated protozoon varying in size from 10–30 microns long by 5–15 broad According to some authors the differences in size of Tr vaginalis observed in discharges represent racial or strain differences (BLAND et al 1932 PATTYSON 1937 etc.) Our observations do not favor these suggestions as on adding by capillarity a 5% aqueous fluorescein to fresh preparations, trichomonads 3–5 microns in length may be found along with the largest forms in the same discharge and represent different periods of growth of the parasite. Under dark field and in Bouin fixed unstained preparations of human discharge, a highly refractive ribbon of cytoplasm is seen surrounding the body of Tr vaginalis. This ribbon would correspond to the external membrane. Four free flagellae emerge from the upper pole of the body and arise at the blepharoblast, an anteriorly located intracytoplasmic structure situated close to the nucleus representing a part of the neuromotor system of the parasite. The fifth flagella adheres to one of the borders of the body and represents the undulating membrane In fixed unstained preparations observed under dark field, free flagellae appear segmented some have the aspect of a rosary We have often observed both in fresh and fixed preparations an inward bending of the free extremity of flagellae. The axostyle which appears as a rod, also arises at the blepharoblast, follows the

contour of the nucleus, crosses the entire length of the body and sometimes can be observed projecting outward from the lower pole as a firm, straight, pointed structure. A large nucleus close to the upper pole, a parabasal body and a few other structures are contained in the interior of the body This trophozoite stage is the only one universally accepted

KÜNSTLER, in 1879 indicated that he had seen a cytostome leading into an esophageal tube a statement he later altered. A cytostome was seen once by REULING (1921) LISTON (1940) denied this possibility FREED (1948) also described a possible cytostome or mouth in some species. We have observed a cytostome leading into a tube that crosses the length of the body and opens at the posterior extremity (COUTTS et al., 1955) So far nothing definite is known as regards multiplication and development of the parasite. According to some authors along with a simple asexual binarial division there would exist a sexual type in which an important part is played by certain cystic or pseudo-cystic formations observed both in secretions and in cultures (BENSEN 1910 BARLOW 1916 POWELL, 1919 BALKOW 1935 GOODALL, 1938 ZINSER, 1941 LYDON 1945 etc.) LANCELEY (1953) denied the existence of a resting form or encysted stage. Other authors uphold that they multiply by budding (ČAPEK, 1927 HEES, 1931 etc.)

The possible existence of an intraepithelial phase or stage of development has recently been upheld by MICHALZIK (1953) WENYON (1926) has shown Tr vaginalis in sections under the epithelium of the bowel and we too, (1952) in sections of the epi didymis. Tr vaginalis in secretions do not always present the same morphological aspect. Several authors have described Tr vaginalis of small size and without flagellae which may represent degenerative forms of the parasite. Such forms recover their properties when the conditions of the "habitat" become favorable. Atypical forms have recently been described by several authors (KUČERA, 1950 PETCHERSKIJ, 1951) DAVIS AND GRAND (1952) mention that under unfavorable conditions Tr vaginalis lose their normal shape becoming spheres. Follow-up observations by us in a small group of infested women revealed daily variations in morphology unrelated to phases of the menstrual cycle or to changes in vaginal acidity (pH) Some days globoid forms predominate in which the axostyle is exceptionally protruding Some of these forms, under darkfield examination show a pale-bluish transparency of the body In most

cases, the undulating membrane shows a broader and more intense refractiveness along one of the borders. On other days we note a predominance of pear-shaped or ovoid forms with all structures as described in text books. On other days, very few or no trichomonads are found when we add by capillarity a few drops of 5% aqueous fluorescein solution we observe under dark-field examination numerous bright-green rounded bodies surrounded by a highly refractive membrane varying in size from a pin point to that of a normal sized trophozoite. Sometimes we find numerous bright green rounded bodies of varying sizes in the interior of epithelial cells. After observing hundreds of slides we have concluded that all structures presenting the green colour are phases or stages of a trichomonal development.

Fluorescein is a vital stain for Tr vaginalis which rapidly in 1 to 2 minutes renders a bright-green colour Bodies only are stained flagellae, undulating membrane and axostyle do not stain at all. Movement is preserved. Epithelial cells and pyocytes stain after 15–30 minutes (COUTTS AND SILVA INZUNZA, 1954)

The presence of Tr vaginalis in fresh preparations can be shown under the ordinary or phase-contrast microscope. If the material contains large amounts of pyocytes it should be diluted with normal saline in order to make observation and identification of the parasite easier Movements of the flagellae permit their differentiation from pus cells. According to our experience and that of other authors (LYDON 1945 KOLANKOWSKI 1951 etc.) dark field observation is the best method

Unstained smears left to dry at ordinary room temperature and immediately observed under dark field will show the parasite and its flagellae very clearly especially if pus cells are numerous. Such a preparation is very unstable and is useless after 20 minutes. Smears fixed before complete drying at room temperature with Bouin s fluid during 30 seconds, washed in distilled water and dried under filter paper when observed under dark field reveal the parasite body slightly deformed but flagellae stand out clearly Such slides keep for months and can be shipped from any distance to a Central Laboratory for diagnosis (SILVA INZUNZA AND COUTTS, 1954) Observation under double immersion can be made by laying a cover-glass over the fixed material and placing a drop of cedar oil on the top of the cover-glass after removing the cover-glass, the slide with its unsoiled material can be kept for further ob-

servation if needed. All staining methods are inferior to those recently described, especially when one wishes to observe flagellae LISTON AND LEES (1940) and HARRISON (1959) prefer stained preparations and NICOL (1958) recommends culture methods.

Epidemiology Information collected from different sources published in medical journals show that Tr vaginalis can safely be considered as a cosmopolitan parasite. Up to the present the infection index everywhere is higher among females, but the presence of the parasite in males is only recently being systematically investigated. We believe that in the near future the incidence in both sexes will be similar

Infection is more frequent between 15–45 years of age. We have found the parasite in prostatic fluid obtained by massage in men over 60 suffering from hypertrophy of the prostate also in women over this age and many years after the menopause. It is not true that prepuberal children of both sexes never harbor the parasite, a fact that we have observed in a Pediatric Clinic. As ascertained by other authors, we have found Tr vaginalis in both acid and vaginal discharges.

In most instances, man is infected through sexual intercourse with women harboring the parasite in the vagina (SOREL, 1952 LANGLEY AND MCENTEGART 1953 FEO et al. 1956 BEDOYA, 1957 MAYNE, 1957 NICOL, 1958 BURGESS, 1959) Women are also frequently infected following copulation, but in them the proportion of cases of non-sexual contamination is very large Water-closets, bidets, use of contaminated towels, of infested underwear of irrigation canules, etc. are the commonest sources of infection (POMEROY 1948) Sleeping with infected persons has also been considered as a possible means of infection, especially among children. Under certain circumstances and in relation to time of infection and exposure between one sexual act and another Tr vaginalis can be transmitted from man to man, from woman to man or vice versa through abnormal sex relations (suctio penis, lambitus, coitus analis)

Tr vaginalis maintains its motility in a humid environment for a longer period of time than suspected. Pieces of gauze or linen soaked in the vagina with secretion were removed and kept by us in an envelope. Fragments were periodically cut away placed in a test tube containing tepid normal saline and shaken. Motile

parasites could be found up to 3 hours after removal from the vagina.

VAZQUEZ COLET AND TUBANQUI (1936) reported that Tr vaginalis would survive in a semidried state at least six hours BAUMEISTER AND HOLLINGER (1941) found Tr vaginalis after six hours from prostatic secretions. KESSEL AND THOMPSON (1950) stated that they could live in objects contaminated with secretion up to seven hours after removal from the vagina. KARNAKY observed motility of Tr vaginalis kept in test tubes containing normal saline from 4 to 24 hours at room temperature. Under similar conditions we have observed motile parasites after 72 hours. MOIR (1937) reported survival at room temperature up to one week. In test tubes containing potable chlorinated water of Santiago the parasites maintained their motility from 4 to 8 hours at room temperature. This aspect is of importance if we consider that certain authors admit contamination in swimming pools. WEILER (1938) who examined and cultured water from swimming pools in Freiburg could demonstrate no trichomonads. Contradictory findings may be due to varying chlorine contents in the water examined Some authors investigated river water in large towns with negative results.

According to some authors Tr vaginalis are rapidly destroyed by desiccation others contend that they are very sensitive to variations in temperature. From a human standpoint this is not so as we have found motile forms in the vaginal discharge of women who for several days had presented very high fever Low temperatures immobilize the parasite.

Pathogenicity The pathogenicity of Tr vaginalis has been discussed by many authors since its discovery more recently by RODENCURT (1952) Some doubt or deny it, others favor a conditional pathogenicity some attach importance to the possible influence of coinfectors (anaerobes, virus, spirilla etc.) Its pathogenicity can be accepted without further reservation after the human inoculation experiments of TRUSSEL AND PLASS (1940) HESSELTINE (1940) and others in women and of LANCELEY AND MCENTEGART (1953b) in men. It can also be asserted that Tr vaginalis can produce inflammatory symptoms in both sexes regardless of the bacterial flora present at the site of infection (FEO et al 1956)

The presence of Tr vaginalis in normal vaginas or male urethras may be considered as a "carrier" stage (COUTTS et al. 1955)

Symptoms and Complications For obvious reasons it is often not easy to establish the length of the incubation period but in general terms, we may accept that the first symptoms appear between 5–10 days after exposure to infection. Clinical manifestations in both sexes may be acute or chronic according to the period in which the patient is observed. During long periods the parasite may live and multiply in its habitat without producing manifestations that trouble the patient. Nevertheless, a careful anamnesis seldom fails to reveal the existence of clinical or subclinical symptoms which, owing to their nature or localization, are frequently attributed to some other cause.

During the past decade, especially in the years following the Second World War the number of cases described of Tr vaginalis infections in males has been on the increase. BAUER (1953) of Erlangen, who for many years has carefully investigated and studied male trichomoniasis, recently collected over a thousand cases from the medical literature and added more than a hundred cases of his own. Among us, TURTELTAUB (1954) in one of our V D clinics found Tr vaginalis in 573 cases of postgonococcal urethritis following adequate penicillin therapy Over 500 cases of pure and primary infection of the urethra by the parasite have been recorded in our country by different authors (COUTTS AND MONETTA, 1938a, 1938b COUTTS 1948 CORREA, 1950 DELL ORO AND CORVALAN 1953 SILVA-INZUNZA AND COUTTS, 1953)

Normal sexual intercourse is the commonest source of the infection nevertheless our observations as well as those of other authors (FREED 1948 HARKNESS, 1950) favor the possibility of infection following sodomy

In men as in women the infection may present itself for medical consideration during an acute or a chronic stage In the acute form urethral discharge is the first symptom it may be slight, watery whitish in colour or severe and purulent. This last type is usually accompanied by inflammatory symptoms such as preputial edema, itching and burning during and after urination, etc., of varying intensity In some cases erections are painful. Urine is cloudy in the first glass. In untreated cases the posterior urethra and prostate are soon involved a sensation of heaviness in the

blood of a group of experimentally infected males, but did not find in any one of them a significant agglutination titre. According to them this fact does not indicate anything definite as in bulls experimentally infected with Tr foetus positive reactions are obtained only in the case of a very severe systemic infection. We have investigated the presence of Tr vaginalis in the circulating blood of women presenting intense genital symptoms. To a slide containing fresh blood we added by capillarity a drop of a 5% aqueous fluorescein solution and observed in all cases the presence of small, round brilliant-green bodies similar to those previously described by us in vaginal secretions.

All facts summarized and exposed in relation to the possible passage of Tr vaginalis into the blood stream authorize us to accept the existence of a transient trichomonhaemia. The pathogenic significance of this fact surpasses our present knowledge of Tr vaginalis infection, but it is a stimulus for further investigation of a disease, apparently benign, the true extension of which we ignore

Treatment. We will only briefly refer to the treatment of non-bacterial infection as it is not the primary objective of this paper

In recent years numerous articles have appeared on this subject (WILLCOX, 1954 1955a, b 1956a, b) and the results are well known. The great problem is the treatment of Tr vaginalis to date it has been treated in both sexes as a local disease. More than a hundred drugs have been used in women with this object (REICH et al 1947 HARKNESS, 1953 NICOL, 1958) some with good, others with poor results or no results whatever In many cases the ineffectiveness of drugs can possibly be attributed to the fact that, as trichomonas infection in the male is underestimated pingpong' infections in married or man mistress couples are very common and usually originate in the male. At present a tendency to treat trichomoniasis both per os and locally is gaining favor The administration of antibiotics – Aureomycin, Achromycin, Erythromycin, Terramycine, etc. per os' and applied locally in jellies, powders, suspensions, etc. – has given the best results recorded so far in the treatment of this parasitosis (WILLCOX, 1956a) Nevertheless, failures are not uncommon, which shows that no specific drug has yet been found.

For many years we have treated our cases, most of them in men with injections of emetine hydrocloride and administration

per os first of sulfa drugs and later antibiotics. In this method we used a combination of drugs from which we expected a synergistic action. Results were satisfactory in a large number of cases, especially when sexual partners were treated simultaneously Synergistic effects of certain antibiotics "in vitro on Tr vaginalis have been reported by GREENBLATT AND WEST (1950) Some authors have reported satisfactory results with the use of nitrofurans (COUTTS et al. 1955)

Medico-Social Aspects According to our opinion, medico-social aspects of chronic trichomoniasis have not been duly considered and have often been underestimated. Only a few authors, both in the past and at present, have drawn attention to their importance. Headache, backache and rheumatoid pain in women are a frequent cause of lack of interest or inefficiency in their home, office or industrial work. Many of them improve their condition or return to normal after treatment of a chronic trichomonas colpitis. We have also seen men suffering intense pain in the lower extremities, others who could hardly walk or moved along with the help of a cane, who recovered completely after adequate treatment of a chronic Tr vaginalis prostatitis.

Invasion of female internal genitalia may be a cause of abortion or of sterility as demonstrated by several authors (RODECURT 1936 GOODALL, et al. 1938 CUPPINI, 1940 etc.)

Inflammation of the Fallopian tubes may determine their obstruction and subsequent sterility Chronic inflammation of the posterior urethra and especially of the verumontanum may deter mine occlusion of the posterior urethra and especially of the veru montanum may determine occlusion of the ejaculatory ducts epididymitis, if bilateral may also be a cause of obstructive sterility in males.

In relation to fecundation, KOLESOFF (1952) observed phagocytosis of spermatozoa by Tr vaginalis, a fact not confirmed by other investigators. On mixing fresh semen with a vaginal discharge containing a few pyocytes and large numbers of Tr vaginalis we also did not observe any phagocytosis, but when spermatozoa come in contact with the protozoon and entangle with its flagellae, their active movements often break off the sperm cell tail.

Dyspareunia is a frequent source of sexual frustration and despair in married couples "ejaculatio praecox" is often the star ting point of impotentia coeundi" Many unhappy marriages,

especially cases of adultery can be traced back to these conditions. Both are a frequent cause of neurosis.

Incidence of non-Gonococcal Complications We have reviewed 3243 complications of the genito-urinary tract in men from 1938 until the present whose age varies from 13–89 years. We will refer to a total of 3189 cases from 1938 to 1957 as the last 2 years we have had 54 cases from which we cannot draw any conclusion.

In 3189 patients we found that gonococcus was the etiological agent in 971 (30 4%) other bacterial organisms (Streptococcus, Staphylococcus Proteus, Klebsiella, etc.) in 820 (25 7%) and non gonococcal abacterial infections totalled 1398 (43 9%)

Table I

Quinquennial Distribution of Systemic Infections

Quinq.	Gonococc. Cases	%	Bacterial Cases	%	Non-Gonococc. Cases	%	Total
1st Q	391	51	202	26.4	173	22.6	766
2nd Q	284	29 7	254	26.6	418	43.5	956
3rd Q	273	26.1	224	21.3	553	35.0	1050
4th Q	23	5 6	140	33.6	254	60.8	417
Total	971	30.4	820	25.7	1398	43.9	3189

From the above table it is seen that, while gonococcal infections were reduced from 51 to 5 6% in the last five years, non-gonococcal (abacterial and non-specific) infections have increased up to 60.8% and bacterial infections remained at nearly the same percentage, slightly increasing in the last period.

On the other hand as it is very difficult to summarize briefly the multiple associations of the genito-urinary tract, we have decided to group them according to the predominant initial symptomatology excluding 443 cases of uncomplicated urethritis.

Table II

Complications Aetiology

Organs	Non-Specific Cases	%	Abacterial Cases	%	Total
Urethra	171	71 4	68	28.6	239
Prostate	289	90.6	29	9 0	318
Epididymis	589	92.2	51	7.9	640
Bladder	82	90.2	9	9.9	91
Seminal Vesicle	51	94.5	3	5.8	54
Glans Penis	54	96.4	2	3.5	56
Total	1236	88.3	162	11.6	1398

Out of 1398 non-gonococcal urological complications etiological diagnosis was established only in 162 (11 6%) and was considered non-specific (unknown agent) in 1236 (88 4%)

Analyzing 162 cases of complications due to well known agents we found in 68 cases of complicated urethritis without any other lesions of the genito-urinary tract fungus in 2, virus in 3 spirochetes in 3 and Tr vaginalis in 60 In 29 cases of complicated prostatitis we found fungus in 3 spirochetes in 1 and Tr vaginalis in 25 In 51 cases of epididymitis we found fungus in 1 virus in 20 spirochetes in 11 and Tr vaginalis in 19 In 9 cases of cystitis we found fungus in 2 spirochetes in 2 and Tr vaginalis in 5 In 3 cases of spermatocystitis we found Tr vaginalis in all of them.

Table III

Abacterial Infections

Organs	Fungus		Virus		Spirochete		T Vaginal		Total
	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	
Urethra	3	2.9	3	4 4	3	4.4	60	88.2	68
Prostate	3	10.2			11	21.6	25	86.2	29
Epididymis	1	1.9	20	39.3	2	22.2	19	37.3	51
Bladder	2	22.2					5	5.5	9
Seminal Vesicle							3	100.0	3
Glans Penis							2	50.0	2
Total	8	4.9	24	14.8	17	10.3	113	69.7	162

It is interesting to point out that in 192 of 640 cases of epididymitis, the epididymis was removed because of clinically suspected tuberculosis and was subjected to anatomicopathological examination. Of the 192, 168 presented exclusively chronic fibrous tissues without specific character 20 were of characteristic LV type the fibrous processes were found to be accompanied by Tr vaginalis in 3 and by fungus in 1 Trying to establish the etiology of the 168 chronic fibrous lesions we made eyeground examinations and Frei tests on a group of 31 4 gave (+) eyeground and Frei reactions, in 10 we found (+) eyeground and (—) Frei test. In the group of 20 fibrous tissues of LV origin we made eyeground examination and Frei tests on 17 in 6 eyeground and Frei-test were (+) in 10 eyeground was (+) and Frei was (—) and in 1 eyeground was (—) and Frei test was (+)

We have observed 104 cases with urethral strictures and found Tr vaginalis in only one case and amebas in another

Table IV

Eyeground Finding and Frei Test

E.G.	Frei	L V	Non-Specif.	Total
E. G. (+)	Frei (+)	6	4	10
E. G. (+)	Frei (—)	10	10	20
E. G. (—)	Frei (+)	1		1
Total		17	14	31

Among the patients with prostatitis we found 9 with arthritis, in one of whom the prostatic secretion contained a fungus. On the other hand we found 7 cases of Reiter's disease 3 complete and 4 incomplete (3 with urethritis-arthritis and 1 urethritis-conjunctivitis) In one of these cases we found amebas in the urethral secretions.

Discussion

From the above it may be deduced that scientists the world over are trying to determine the etiology of non specific infections of the genito-urinary tract. This still remains unknown. In our work we can establish the abacterial etiology in 11 6 % of the total studied, finding Tr vaginalis in 70% virus in 15% spirochetes in 10% and fungus in 5%

The facts summarized and exposed in this paper lead us to one conclusion Tr vaginalis infection is a major disease entity Like many other protozoiases affecting man and animals it probably also is a systemic disease. Why has such a possibility not been thoroughly investigated? In the first place because the consensus of medical opinion accepts Tr vaginalis infection as a local genital disease and as gynecologists, obstetricians and urologists publish their findings and observations in specialized medical journals, these do not reach the general practitioner On the other hand laboratory workers prefer studying discharges, sediments or other human material in fixed, stained, preparations by current methods. When they observe fresh preparations and are not particularly looking for Protozoa, or even if they are these frequently escape their observation for the reasons we explained in a previous subtitle of this paper Fresh blood is studied under the microscope only when the clinician is particularly interested in a specific disease and asks for such an investigation.

Parasites survive in their hosts by adaptation of their structure, biochemistry and life cycle. Like other human parasites Tr vaginalis is found in persons who show no tissue reaction and *without*

symptoms of inflammation. But it is remarkable how often for causes unknown up to the present, excluding reinfections these patients present a mild or intense vaginal or urethral discharge or systemic complications. Many of these patients are also prone to mild attacks of arthritis or suffer periodic pains in the lumbosacral region. No damage to the joints remains. FORD (1953 a, b) at the Whitechapel Clinic, London Hospital, studied the records of numerous cases of gonococcal arthritis or non-gonococcal urethritis and arthritis who had multiple attacks over a period of at least five years. The evidence obtained in this study supported the view that the common form of venereal arthritis is not gonarthritis which is a pyogenic arthritis.

We sincerely hope that from this Symposium we may get an answer to the great problem of non-gonococcal urethritis, human *trichomoniasis and its complications. 'Let there be light' and in* the near future there will be light.

Summary

In this paper we present study of genito-urinary complications of non-gonococcal urethritis and trichomoniasis in males. W considered fungal, viral, spirochetal, proto- and metazoal agents as possible aetiological cause. Special importance is given to the study of trichomonas vaginalis in its divers morphological aspects, diagnostic methods, epidemiology and pathogenicity. The symptomatology is analysed and the possible genito-urinary complications produced by this parasite are considered.

The revision of experimental and human investigations of trichomonemia authorizes us to accept transient trichomonemia, which opens field to future investigations of disease, whose true extension we do not know. Briefly we refer to the treatment of T vaginalis, stressing the treatment of sexual partners. The medico-social aspects of this apparently benign disease are analyzed.

3189 cases of genito-urinary complications, from 1938–57 are analyzed in men whose ages fluctuated between 13–89 years, establishing that 43.9% belong to non-gonococcal infections. The aetiology of this group is analysed by quinquennium. While gonococcal infections decreased (from 51 to 3.6%) in the last quinquennium, non-gonococcal infections (abacterial and non-specific) markedly increased, reaching 60.8% in the last quinquennium. 1398 cases of non-gonococcal genito-urinary complications are analyzed, establishing abacterial aetiology in 11.6%. The results of the anatomo-pathological study of 192 epididymectomies are discussed.

From the facts presented it is concluded that T vaginalis infection is major entity which possibly must be considered as general disease.

Résumé

Ce travail est une étude des complications génito-urinaires de l'urétrite non-gonococcique et de la trichomonase chez l'homme.

Nous avons étudié les agents fongiques, les virus, les spirochètes, les protozoaires et les métazoaires comme causes étiologiques.

Nous avons consacré une place spéciale à l'étude du trichomonas sous ses divers aspects morphologiques, méthodes diagnostiques, épidémiologie et pathogénie. Nous avons analysé la symptomatologie et précisé les complications génito-urinaires possibles produites par ce parasite.

En passant en revue les recherches expérimentales et cliniques sur la trichomonémie, nous vons été conduits à admettre l'existence d'une trichomonémie transitoire, fait qui ouvre la voie à de futures recherches sur une maladie dont on ne connaît pas l'étendue véritable.

Nous évoquons brièvement le traitement de la trichomonase, établissons l'intérêt du traitement des partenaires sexuels. Nous analysons également l'aspect médico-social de cette maladie apparemment bénigne.

Nous avons examiné 3189 cas de complications génito-urinaires chez l'homme de 1938 à 1957 l'âge des malades était compris entre 13 et 89 ans et 43,9% des cas concernaient des infections non gonococciques. L étiologie de ce groupe est analysée par périodes de 5 ans et nous constatons que si les infections gonococciques sont en diminution (51 à 5,6%) dans la dernière période, les infections non gonococciques (non bactériennes et non spécifiques) sont en nette augmentation atteignant 60,8% dans la dernière période. 1398 cas de complications génito-urinaires non gonococciques sont passés en revue, une étiologie non bactérienne pouvant être établie dans 11,6% des cas. Nous avons également précisé les résultats de l'étude anatomo-pathologique de 192 épididymites ectomisées.

Nous concluons des faits rapportés que l'infestation à trichomonas est une entité majeure qu'il est peut-être possible de considérer comme une affection générale.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit bringen wir eine Untersuchung der Urogenital-Komplikationen der nicht gonorrhoischen Urethritis und der Trichomonadenerkrankung bei Männern. Wir erwägen Pilze, Viren, Spirochaeten, Proto- und Metazoen als mögliche ätiologische Ursache. Besondere Berücksichtigung findet die Untersuchung der Trichomonas vaginalis in seiner mannigfaltigen Morphologie, diagnostischen Methoden, Epidemiologie und Pathogenität. Die Symptomatologie wird analysiert, und es werden die möglichen Urogenitalkomplikationen, die durch diesen Parasiten hervorgerufen werden, betont.

Die Auswertung von Untersuchungen experimenteller und menschlicher Trichomoniämie berechtigt uns, eine vorübergehende Trichomoniämie anzunehmen, eine Tatsache, die ein Feld für zukünftige Untersuchungen einer Erkrankung eröffnet, deren wirkliche Ausbreitung wir nicht kennen. Wir berichten kurz über die Behandlung der T vaginalis und betonen die Vorteile der Behandlung des Sexualpartners. Die medizinisch-sozialen Gesichtspunkte der offensichtlich gutartigen Erkrankung werden dargelegt.

Es werden 3189 Fälle von Urogenitalkomplikationen bei Männern in der Zeitspanne von 1938–1957 analysiert, deren Alter zwischen 13 und 89 Jahren schwankte. Es wird nachgewiesen, daß 43,9% unter die nicht gonorrhoischen Infektionen fallen. Die Ätiologie dieser Gruppe wurde nach 5-Jahres-Perioden untersucht, wobei festgestellt wird, daß bei Rückgang der gonorrhoischen Infektionen (von 51 auf 5,6%) in den letzten 5 Jahren, die nicht gonorrhoischen Infektionen (bakterielle und nicht spezifische) deutlich im Anstieg sind und 60,8% im letzten Jahrfünft erreichen. 1398 Fälle von nicht gonorrhoischen Urogenitalkomplikationen sind analysiert und die bakterielle Ätiologie in 11,6% festgestellt. Die Ergebnisse anatomisch-pathologischer U tersuchungen von 192 bgetragenen entzündeten Nebenhoden werden dargelegt.

Auf Grund der beschriebenen T tachen wird geschlossen, daß die T vaginalis-Infektion große Bedeutung hat und möglicherweise als Allgemeinerkrankung angesehen werden muß.

Moustardier G. et Bribou, J. F.: Urol. int. 9: 203–219 (1959)

Laboratoires de Bactériologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux
et de l'Ecole de Médecine de Poitiers, France

Signification des inclusions observées dans des urétrites dites «amicrobiennes»

Significance of Inclusions Observed in So-called "Amicrobial" Urethritis
Bedeutung der bei amikrobieller Urethritis beobachteten Einschlüsse

G. Moustardier et J. F. Bribou

Chacun sait qu'en dehors de la gonococcie les urétrites peuvent résulter de l'action de germes courants, tels que des Staphylocoques, des Entérobactéries variées, des Streptocoques fécaux, des Acinetobacter ou Achromobacter ou des Corynébactéries. on connaît même des cas où interviennent des parasites, l'infestation par les Trichomonas en est la plus représentative.

A ces étiologies vient s'ajouter. depuis quelques années, la notion d'inclusions sur lesquelles il paraît utile d'insister. en tenant compte des progrès réalisés dans la connaissance de ce que certains nomment les PPLO. formes L, Chlamydozoons, virus. C'est à ce problème de l'interprétation des inclusions intracellulaires observées au cours d'urétrites subaiguës ou chroniques, dites «amicrobiennes» que nous consacrons cette étude. Nous laisserons délibérément de côté l'aspect clinique de ces affections, car il a été largement développé par ailleurs. Nous y avons, nous-mêmes, consacré un certain nombre de recherches, qui ont été rassemblées soit dans des notes spécialisées (Moustardier et Perrey. Moustardier et coll.) soit dans la thèse de notre élève Perrey. Sur environ 400 urétrites non-gonococciques étudiées, nous avons dénombré 165 malades avec des frottis «amicrobiens». soit 41% et, chez ceux-ci, 69% étaient porteurs d'inclusions.

Les recherches actuelles ne font pas encore la lumière totale sur la nature de ces inclusions, mais elles en permettent une interprétation peut-être plus rationnelle qu'il y a quelques années.

Ces formes d'urétrites possèdent deux critères essentiels

1) L'absence de microbes visibles et cultivables.

2) La présence, dans les cellules épithéliales ou parfois en dehors de celles-ci, de corpuscules ou d'amas colorables par les techniques en usage en hématologie ou en virologie (GIEMSA, MACCHIAVELLO CASTANEDA, etc.)

Le problème posé est celui de la nature des ces inclusions On a parlé au début d'urétrites à virus, on a ensuite invoqué le rôle de Rickettsiales, de Miyagawanella, de formes L de bactéries, enfin ces uréthrites n'ont pas échappé à la vague extensive des PPLO

On a retrouvé de telles inclusions aussi bien chez des malades que chez des sujets sains, ce qui n'a pas simplifié la question. Il en résulte qu'il est encore difficile de délimiter le rôle exact de ces microorganismes en pathologie

Pour la commodité de l'exposé, nous envisagerons, tour à tour les différentes interprétations qui ont été proposées, chemin faisant elles seront discutées.

1° Inclusions virales

Sur ce point, il y a peu de choses à dire. Il ne paraît pas encore formellement établi que des virus véritables puissent être reconnus pour responsables d'urétrites. On ne peut dire que cette étiologie soit impossible, mais c'est là encore un domaine neuf, pratiquement inexploré.

2° Miyagawanella-Chlamydozoons

Ici les renseignements deviennent plus nombreux. Depuis 1951 P MOLLARET a groupé sous le terme de *Miyagawanelloses* un ensemble d'affections variées dues à des microorganismes qui semblent assurer une liaison entre les rickettsies et les virus. On les classe en fonction de leurs affinités tissulaires, ce qui permet de distinguer les miyagawanelloses à prédominance lymphoganglionnaire avec pour type les affections de NICOLAS-FAVRE et la lymphoréticulose bénigne d'inoculation, des miyagawanelloses à prédominance pulmonaire, ou prennent place la psittacose-ornithose, certaines pneumonies atypiques, des maladies animales variées et en-

fin, des miyagawanelloses à prédominance oculo-génitale, les seules qui nous intéressent ici. Il existe d'indiscutables urétrites et cervicites dans lesquelles les colorations spéciales de Macchiavello ou de Giemsa mettent en évidence des inclusions pourprées cantonnées aux cellules épithéliales. Ces inclusions juxtanucléaires, parfois volumineuses, ou en croissants coiffant littéralement le noyau, sont délicates à observer car elles sont rares et isolées. Il faut les chercher patiemment sur les préparations. Tout au plus en rencontre-t-on deux ou trois par lame examinée, ainsi que nous l'avons souligné dans un travail antérieur (Bridou) résumant les recherches effectuées à Bordeaux il y a quelques années. Les essais de culture sur les milieux variés aboutissent régulièrement à des échecs. Dans de pareils cas, certains auteurs ont fait appel à des réactions de fixation du complément ou à des épreuves d'allergie cutanée, avec des antigènes du groupe psittacose-ornithose lymphogranulomatose. On a enregistré des résultats positifs (Harkness et Bedson, Lépine et Durel).

On interprète donc ces inclusions comme le résultat d'un parasitisme dû à des microorganismes qualifiés de *Chlamydozoon oculo-genitale* par Mochkovski, puis par Rake depuis 1945. Ces microorganismes non cultivables se sont montrés expérimentalement pathogènes pour l'homme et les singes. Ils occasionnent des urétrites et des conjonctivites.

Sans entrer dans le détail des discussions taxonomiques, rappelons que ces Chlamydozoons entrent, ainsi que l'a proposé P. Mollaret dans la famille des *Chlamydozoaceae* voisine des *Rickettsiaceae*. Dans cette famille, on dénombre actuellement trois genres : *Colesiota*, *Chlamydozoon* et *Miyagawanella*. Les agents d'urétrites semblent donc se cantonner au second genre, avec pour espèce type *Chlamydozoon oculo-genitale*.

Voici donc une étiologie rare, mais qui paraît certaine, d'urétrites à inclusions.

Rareté des éléments intracellulaires, en corps élémentaires ou en corpuscules plus volumineux, incultivables, tels sont les critères de ces formes qu'un œil averti peut aisément reconnaître.

3. *Pleuropneumoniales. Formes L.*

Ce chapitre est beaucoup plus vaste car il prête à de plus larges développements. C'est en effet aux Pleuropneumoniales et, surtout,

aux formes L de bactéries que l on tend à attribuer la majorité des urétrites amicrobiennes avec inclusions.

a) *Les Pleuropneumoniales*

L un de nous a défini, en 1955 avec R. TULASNE, l ordre des *Pleuropneumoniales* pour grouper les microorganismes dont l espèce type reste *Asterococcus mycoides* agent de la péripneumonie des bovidés, étudié en détail et classé par BORREL et ses collaborateurs, dès 1910 On sait les multiples discussions soulevées par ces microbes et l ampleur des travaux expérimentaux qu ils ont entraînés. Depuis 1955 la position de la systématique française s'est, dans l ensemble, peu modifiée et l on accepte mal les termes qui ont été proposés depuis quelques années pour désigner des bactéries connues depuis bientôt 50 ans.

Les initiales de PPLO proposées par Mlle KLIENEBERGER NOBEL, ont considérablement étendu le domaine de ces microbes difficiles à observer Ce terme n a pas été sans entraîner une certaine confusion dans les esprits. On a fait un usage abusif d initiales qui n offrent aucune sécurité taxinomique. Dans le groupe de ces PPLO certains ont inclu toutes les affections au cours desquelles on observait des inclusions intracellulaires. Il faut penser que tous les microorganismes situés à la limite de la visibilité optique, qui touchent aux bornes du pouvoir séparateur de la rétine, finissent par se ressembler Apparences trompeuses. Nous avons abandonné le terme PPLO en raison de son imprécision. L un de nous a pris encore récemment position sur ce point (BRISOU) et proposé l aménagement suivant

Dans l ordre des *Pleuropneumoniales* on distingue une famille celle des *Asterococcaceae* avec une espèce type *Asterococcus mycoides* Il faut rendre à BORREL et à ses coll. l'antériorité qui leur revient de droit, depuis 1910

Que d autres microbes lui ressemblent, cela ne fait aucun doute mais de cette constatation il est inutile de faire un concept. Aux organismes qui ressemblent aux *Asterococcus* conservons tout simplement ce nom générique. Ces *Asterococcus* pathogènes constituent un ensemble relativement homogène d espèces assez répandues dans le monde animal plus rarement responsables d'affections humaines.

Ces bactéries pathogènes, fixées dans leur morphologie exiguë, cultivables et ne donnant jamais naissance à des images bactériennes normales, sont actuellement assez bien individualisées. En ce qui nous concerne, nous retiendrons l'espèce *Asterococcus hominis* dont la biologie s'est éclaircie depuis les remarquables travaux de Freundt (1953) d'Edward (1955) de Nicol et Edward (1953) et de Dienes et coll.

On doit connaître également *Asterococcus fermentans* d'Edward, sérologiquement différent du précédent.

Ces microbes ont été rencontrés dans des urétrites soit seuls, soit associés à des spirilles ou à des fusiformes. On les a également signalés chez des sujets apparemment sains.

A côté de ces deux espèces, l'homme peut encore héberger un autre spécimen que nous citons seulement pour mémoire *Asterococcus salivarium*.

Comment se présentent ces bactéries dans les urétrites?

L'aspect des frottis est totalement différent de ce que nous avons vu avec les Chlamydozoons. Au monomorphisme et à la rareté des éléments, font place l'abondance et le polymorphisme des éléments intra-cellulaires. A côté d'eux, on note aussi de nombreux éléments extra-cellulaires (granules de tailles variées, corpuscules, petits bacilles, formes filamenteuses) qui frappent d'emblée l'observateur et orientent déjà le diagnostic.

Autre caractère non moins frappant, les cultures tentées avec le produit de grattage des urètres infectés donnent souvent naissance à des microcolonies constituées par des microorganismes que des subcultures permettent d'identifier aux *Asterococcus*, ci-dessus énumérés.

Lorsque la chance conduit l'observateur à cette éventualité, le problème des inclusions observées lors des premiers examens est alors résolu. On se trouve en présence d'urétrites à Pleuropneumoniales véritables, dont les Asterococcus sont vraisemblablement responsables. Dans la nature, on rencontre d'autres microorganismes extrêmement petits, à la limite de la visibilité optique, polymorphes, eux aussi, cultivables comme les précédents, donnant naissance à des microcolonies, mais jamais de macrocultures ou de formes microbiennes normales.

A ces microorganismes, saprophytes ou commensaux, voisins des *Asterococcus*, leur ressemblant en tous points, hormis leur viru-

lence, l'un de nous a donné le nom taxinomique de «*Mimasterococcus*» (tiré du grec) qui souligne l'idée de ressemblance.

Le type de ce genre est *Mimasterococcus laidlawi* que l'on peut isoler du sol, des eaux, des égouts et qui a été étudié par l'Ecole anglaise.

Le caractère essentiel de ces *Asterococcus* et *Mimasterococcus*, groupés dans l'ordre des Pleuropneumoniales, reste l'irréversibilité en formes bactériennes normales.

Il en résulte que toute image ressemblant plus ou moins à des *Pleuropneumoniales* mais transformable par un artifice expérimental quelconque en bactérie, sort du cadre que nous avons défini et oriente vers les formes L de bactéries.

b) *Les formes L de bactéries*

On sait maintenant que tous les germes aérobies ou anaérobies, y compris les Mycobactéries acido-alcoolorésistantes, passent à un moment donné par un cycle vital au cours duquel elles arrivent à la limite de la visibilité des instruments optiques, traversent les filtres, donnent des microcultures qui ne sont pas sans évoquer les Pleuropneumoniales. Mais ce ne sont là qu'apparences passagères, la plupart du temps. Ces notions sont désormais classiques. Les schémas de Tulasne et de ses collaborateurs les ont illustrées, ainsi que les travaux de Mlle Klieneberger et de Dienes.

Au fur et à mesure que se poursuit l'expérimentation il paraît de plus en plus évident que ces formes naines et filtrables de bactéries sont extrêmement répandues. Différents auteurs l'ont montré à partir de sangs de sujets normaux, d'hémocultures apparemment négatives et des eaux. Nous poursuivons, actuellement, une série expérimentale portant sur des filtrats de coquillages et de produits variés, en faisant appel à des techniques qui seront exposées prochainement. Les premiers résultats confirment cette notion de large répartition des formes L dans la nature et chez les êtres vivants.

Des cultures effectuées avec les exsudats urétraux amicrobiens ont donné naissance à des microcolonies que nous avons pu, avec Perrey, transformer en macroculture de *Proteus* de *Streptococcus fecalis* et d'*Achromobacter alcaligenes*.

Les formes L, stade de résistance ou de latence dans le cycle vital des bactéries, sont donc très répandues. Ne devient-il pas

banal de les rencontrer sous formes d'inclusions dans des urétrites résiduelles, secondaires à des affections aiguës traitées par les antibiotiques? Nous savons, en effet, que les antibiotiques sont des agents très favorables à l'apparition de ces formes L. N'est-il pas tout aussi banal de les voir entretenir des affections urétrales bénignes, larvées, mais tenaces et difficiles à guérir?

Vu sous cet angle le problème des urétrites à inclusions devient plus simple, plus aisé à comprendre aussi dans la multiplicité de ses manifestations.

Comment se présentent sous le microscope les frottis urétraux des sujets atteints de ces affections chroniques ou subaiguës? Très sensiblement sous le même aspect que dans le cas où les Pleuropneumoniales sont responsables. Ici, encore, le polymorphisme, les granules intracellulaires, les corps globuleux, les formes bacillaires très courtes caractérisent les examens directs.

Par cultures en milieux spéciaux, on obtient d'abord des microcolonies que, dans certains cas heureux, on peut convertir comme nous l'avons dit et montré avec d'autres auteurs, en macrocolonies.

De ce que nous savons actuellement des formes L et de leurs manifestations multiples, il est permis de penser que la plupart des observations de PPLO se rapportent, en réalité, à des formes naines de bactéries.

Nous estimons que le domaine des *Pleuropneumoniales* authentiques est très restreint, mais qu'au contraire celui des formes L est immense. Toute la difficulté consiste à ne pas attribuer aux premières ce qui revient aux secondes. Le terme de PPLO exprime une simple similitude morphologique, c'est ce qui en fait le danger et l'imprécision

Un point très important est celui de la réversibilité des formes L. Sont-elles toutes réversibles? Ici, les avis sont très partagés. On se heurte à des difficultés techniques et il est encore difficile de répondre avec certitude. Dans l'état actuel de la science microbiologique, il paraît certain que la réussite des réversions ne soit pas une règle

Les échecs sont fréquents mais cela ne veut pas dire que la réversion sera toujours impossible et que les formes L observées sont définitivement fixées.

En accomplissant les efforts de patience suffisants, il faut parfois des mois de subcultures et d'artifices variés pour aboutir à un succès, on peut donc espérer réduire le nombre des formes L apparem

lence l un de nous a donné le nom taxinomique de «*Mimasterococcus*» (tiré du grec) qui souligne l idée de ressemblance.

Le type de ce genre est *Mimasterococcus laidlawi* que l on peut isoler du sol, des eaux, des égouts et qui a été étudié par l Ecole anglaise.

Le caractère essentiel de ces *Asterococcus* et *Mimasterococcus* groupés dans l ordre des Pleuropneumoniales, reste l irréversibilité en formes bactériennes normales.

Il en résulte que toute image ressemblant plus ou moins à des *Pleuropneumoniales* mais transformable par un artifice expérimental quelconque en bactérie, sort du cadre que nous avons défini et oriente vers les formes L de bactéries.

b) *Les formes L de bactéries*

On sait maintenant que tous les germes aérobies ou anaérobies, y compris les Mycobactéries acido-alcoolorésistantes, passent à un moment donné par un cycle vital, au cours duquel elles arrivent à la limite de la visibilité des instruments optiques, traversent les filtres donnent des microcultures qui ne sont pas sans évoquer les Pleuropneumonlales. Mais ce ne sont là qu apparences passagères, la plupart du temps. Ces notions sont désormais classiques. Les schémas de TULASNE et de ses collaborateurs les ont illustrées, ainsi que les travaux de Mlle KLIENEBERGER et de DIENES.

Au fur et à mesure que se poursuit l expérimentation il paraît de plus en plus évident que ces formes naines et filtrables de bactéries sont extrêmement répandues. Différents auteurs l ont montré à partir de sangs de sujets normaux d hémocultures apparemment négatives et des eaux. Nous poursuivons, actuellement une série expérimentale portant sur des filtrats de coquillages et de produits variés, en faisant appel à des techniques qui seront exposées prochainement Les premiers résultats confirment cette notion de large répartition des formes L dans la nature et chez les êtres vivants.

Des cultures effectuées avec les exsudats urétraux amicrobiens ont donné naissance à des microcolonies que nous avons pu avec PERREY transformer en macroculture de *Proteus* de *Streptococcus fecalis* et d *Achromobacter alcaligenes*

Les formes L, stade de résistance ou de latence dans le cycle vital des bactéries, sont donc très répandues. Ne devient-il pas

téries. La morphologie ne permet pas de différencier ces organismes qui se situent à la limite de la visibilité optique.

Les cultures s'imposent et deux possibilités sont à envisager

1) Ou bien elles donnent naissance à des *Asterococcus* répondant aux caractéristiques des espèces connues *hominis salivarium* ou *fermentans* et, dans ces cas heureux, le problème de la nature des inclusions observées sur les lames est résolu

2) Ou bien elles aboutissent à des microcultures qui seront ensuite converties en macrocultures de bactéries banales, dans ce cas aussi le problème reçoit une solution qui satisfait l'esprit et le médecin.

Malheureusement, il y a une troisième éventualité, celle de la non réversion des microcultures en formes bactériennes normales.

On est alors tenu de faire appel à des méthodes qui dépassent la routine inoculations en allantoïde ou à divers animaux recherches de caractères antigéniques partiels rappelant plus ou moins une bactérie originelle. On a même préconisé la culture en cellules HeLa autrement dit on fait appel à des techniques virologiques On arrive alors à des déterminations que l'on n'espérait plus et, parfois aussi, à des réversions inattendues, mais il va sans dire que, dans ce domaine les résultats doivent être interprétés avec une extrême prudence car nous savons maintenant que des formes L existent à l'état naturel dans beaucoup de produits d'origine biologique (sérum, ascite) et chez les êtres vivants tels qu'embryons de poulets ou animaux de laboratoire.

Résumé

De ces quelques considérations il ressort que l'interprétation des inclusions rencontrées dans les urétrites amicrobiennes sont de deux types

1 Lorsqu'elles sont rares sur les frottis, réduites à des masses intracytoplasmiques, petites colonies de corps initiaux, près du noyau, ou le coiffant en croissant, ou encore sous forme de corps élémentaires truffant le cytoplasme il faut envisager l'intervention de microorganismes non cultivables appartenant au genre *Chlamydozoon*.

2° Lorsque les inclusions sont nombreuses, polymorphes, qu'elles voisinent avec des images extracellulaires, on pensera

) à des *Pleuropneumoniale* véritables *hominis*, ou *fermentans*, que l'on cherchera à identifier par culture

b) à des formes L de bactéries dont on tentera la réversion en formes normales par les moyens appropriés.

En cas d'échec on envisagera l'intervention de formes L fixées, irréversibles dans l'état actuel de nos techniques d'étude.

En tout état de cause les réponses apportées par le laboratoire auront souvent des sanctions thérapeutiques salutaires.

On pourra même, en dehors de tout diagnostic bactériologique précis, préparer des utovaccins en cultivant des formes Pleuropneumoniales ou L fixées que l on atténue ensuite par le formol, l'iode ou l'alcool.

Ainsi, bien des problèmes posés par la présence des inclusions dans certaines urétrites à inclusions peuvent être actuellement résolus sur le plan clinique étiologique et thérapeutique. Tout est pas dit, certes, car il y encore beaucoup à faire mais le schéma que nous vons présenté constitue un plan d'étude que nous pensons rationnel et susceptible d éviter des égarements qu entraîne l'usage busif d'initiales dénuées de toute valeur taxinomique.

Les systématiques sont souples, on peut les modifier au gré de l expérimentation, mais elles ont le mérite de construire des instruments de travail précieux que nous avons pas le droit de négliger Elles permettent de grouper les observations sous des rubriques limitées par des normes morphologiques ou biologiques qu il importe de respecter

Summary

Aside from urethrit due to specific organisms, the most wide-spread and frequent of which is gonococcal urethritis, there are number of cases of rethritis in which no visible and culturable organisms are found but in which microscopical examination reveals the presence of inclusions

These are cases of so-called amicrobial urethritis, also called *inclusion urethritis*

These intra- or extra-cellular inclusions, which can be colored by Giemsa or Macchiavello stain, ppear as purplish red, mono- or poly-morphic corpuscles which are either isolated or in more or less voluminous masses.

These inclusions can at present be interpreted in various ways

1) *Virus Inclusions*

Though these inclusions cannot yet be definitely interpreted as individual or agglomerated virus corpuscles, this etiology cannot at the present time be eliminated, and t remains possibility

2) *Chlamydozoa Inclusions*

These are rather infrequent intracellular lements, occurring as elementary bodies or more voluminous corpuscles of identical size which cannot be cultured on the usual bacteriological media. These organisms belong to the *Chlamydozoaceae* family closely related to the *Rickettsiaceae* family and t the *Chlamydozoa* and *Miyagawanella* genuses.

Mollaret grouped the diseases due to these organisms under the designation *miyagawanelloses* miyagawanelloses with lymphoganglionic predominance (Nicolas-Favre disease) with pulmonary predominance (ornithosis, psittacosis) and with oculo-genital predominance. It is this last group which includes urethri and cervicitis due to *Chlamydozoa oculogenitale*.

This etiology though rare ppears to have been definitely established

3) *Inclusions due to Pleuropneumoniae and L Forms*

They are the ones most frequently encountered in so-called *amicrobic urethritis.*

Inclusions in Amicrobial Urethritis

) *Pleuropneumoniae*

These are organisms belonging to he order *Pleuropneumoniales* family *Asterococcaceae* genus *Asterococcus*, the type species of which is *Asterococcus mycoides* (Borrel)

These bacteria ha rapid morphology are culturable on the usual bacterial media, but never produce normal bacterial forms.

I urethritis, the smears ha different ppearance from tha observed with Chlamydozoa there are numerous intra- or extra-cellular polymorphic elements (granules, corpuscles, small bacilli, filamen ous or ring formations, etc.) which immediately strike the observer From scrapings of infected urethrae there are often obtained microcolonies composed of microorganisms identified by subculture as Asterococci.

These are cases of true Pleuropneumonia urethritis due to Asterococci, particularly to *Asterococcus hominis*. W feel that the term P.P.L.O suggested by Miss KLIENEBERGER-NOBEL to *designate these microorganisms, should be discarded, especially on account* of its indefiniteness.

b) *L Forms*

These are dwarf, filterable bacterial forms, which produce microcolonies similar t those of Pleuropneumoniae and which are found extensively both in living creatures and in nature

It is these dwarf forms that are found as intra- or extra-cellular polymorphic inclusions similar to the preceding ones, in residual urethritis secondary to acute infections treated with antibiotics which, as is known, promote their appearance.

These dwarf forms also yield microcolonies which can, at times, be converted into macrocolonies; but this reversal t normal bacterial forms is not always achieved and depends t large extent on the technique and patience of the observer There are however certain number of fixed L bacterial forms. As far as w are concerned, we feel that the P.P.L.O.'s represent for the most part fixed L bacterial forms

They are incomplete organisms, reduced and amputated of certain functions, which live at reduced speed and which are not necessarily adapted to parasitic life since they are also found under other conditions.

In so-called "amicrobial urethritis in which inclusions are found, there are tw distinct cases

1) Rather scarce monomorphic intracytoplasmic inclusions, appearing as initial bodies or corpuscles, located close to the nucleus or spread throughout the cytoplasm, due to the action of uncultivable microorganisms belonging to the genus Chlamydozoa, of which the type species *Chlamydozoa oculogenitale* is responsible for the disease.

2) Numerous polymorphic intra- or extra-cellular inclusions appearing as corpuscles, globular bodies, filamentous or short bacterial forms, which are due to the action of two kinds of microorganisms

) true pleuropneumoniae *(Asterococcus hominis)* the identification of which should be attempted by culture

b) L-form bacteria, which may or may not be fixed, the reversion of which to normal bacterial forms should be ttempted by ppropriate means.

The laboratory will thus furnish the clinician with information which should enable him to apply in most cases, an antibiotic therapy which ery frequently will prove effectiv

Zusammenfassung

Aus der orliegenden Arbeit geht hervor daß eine Einteilung der bei der amikrobiellen Urethritis beobachteten Einschlüsse in zwei Gruppen möglich ist.

Sind die Einschlüsse nur selten zu finden und innerhalb des Cytoplasmas gelegen, bilden sie kleine Kolonien on Initialkorperchen in der Nähe des Kernes, letzterem halbmondförmig anliegend, oder gleichen sie im Cytoplasma verteilten Elementarkorperchen, handel es sich um nicht kultivierbare Mikroorganismen der Gruppe Chlamydozoon

Handelt es sich um polymorphe zahlreiche Einschlüsse ist entweder an Pleuropneumoniae hominis oder fermentans zu denken oder das Vorhandensein on L-Formen (Stadien der Reversion oder Latenz) in Erwägung zu ziehen. Erstere lassen sich durch Kultur identifizieren, letztere durch geeignet Mittel in normale Formen berfuhren. Gelingt dies icht, denke man an fixierte L-Formen, die durch unsere heute gebräuchlichen Methoden nich reversibel sind. Auch ohne eine genaue bakteriologische Diagnostik ist es möglich, von Kulturen, die dann durch Alkohol, Jod oder Formol bgeschwächt werden Autovaccine herzustellen

P Pelchristov P et Neytcheff S Urol Int 9 220–233 (1959)

Dysbactérie urétrale et urétrites dysbactériennes

Abnormal Urethral Flora and Urethritis

Dysbakterie der Urethra und dysbakteriell Urethritis

P Porchristov et S Neytcheff Sofia Bulgarie

La détermination du rôle de l infection à candida et de l invasion à trichomonas, ainsi que l appréciation de la part probable des infections virales et PPLO dans les urétrites non gonococciques, révèle les étapes importantes en vue d éclaircir leur étiologie Il est cependant indubitable que dans la majorité des cas l écoulement comporte des micro-organismes que l on peut trouver aussi, de temps à autre, dans un urètre parfaitement sain Ce n est donc pas par accident que même de nos jours les recherches sur l étiologie des urétrites non gonococciques ne sauraient être menées séparément de celles sur la flore microbienne normale de l urètre ou bien de celles qui ont trait au rôle de cette flore dans l étiologie des urétrites.

La question ainsi posée est semblable à celle qui se présente à nous lorsque nous traitons du processus infectieux dans d autres systèmes et organes (la bouche, les intestins, la peau, etc) ou il existe même chez l individu parfaitement sain également une flore microbienne normale. Les concepts d eubactérie et de dis bactérie ont été popularisés précisement au cours des études sur la pathologie infectieuse intestinale et sur le rôle que la flore microbienne normale y joue L analogie qui existe en principe entre l origine des processus infectieux associés à la flore normale des intestins, de la bouche et de la peau et l origine des processus semblables dans l urètre peut être d après nous, particulièrement utile et nous aider à mieux comprendre le role de la flore urétrale dans l origine des urétrites infectieuses non gonococciques.

La flore bactérienne normale de l urètre de même que celle des organes précités, se trouve chez l individu sain indépendam

ment des variations individuelles et périodiques, en état d équilibre labile. Elle est constituée, pour chacune de ces régions, par des micro-organismes détérminés par leur espèce, leur quantité et leurs propriétés. Cet état labile de la flore microbienne normale, connu sous le nom d eubactérie, était naguère encore considéré comme étant une preuve fondamentale de l absence de tout processus in fectieux.

Sous l influence de causes variées, divers changements peuvent intervenir dans la flore microbienne normale. Ils se manifestent par le remplacement d espèces bactériennes commensales par d autres espèces microbiennes, ainsi que par des changements dans la corrélation quantitative et qualitative des représentants de cette même flore. Ces changements, dans leur ensemble constituent l état de dysbactérie.

Dans la microbiologie contemporaine la dysbactérie est l objet de discussions acharnées. Elle est rejetée comme concept microbiologique par un grand nombre d auteurs des plus renommés. Toutefois, la microbiologie clinique et les cliniciens ne sauraient renier ni les faits qu ils observent, ni le sens qu ils donnent, du point de vue clinique, au concept de la dysbactérie.

On ne saurait juger du rôle joué par la flore microbienne nor male chez l homme lors de l engendrement des processus infectieux sans connaître au préalable le rôle physiologique de celle-ci

Au cours d une série de recherches commencées dès 1948, nous avons pu constater que la flore microbienne normale des organes génitaux (urètre prépuce, vagin) de même que celle de la bouche et de la peau se trouvant en état d eubactérie constitue un facteur important dans la défence antibactérienne naturelle de ces sur faces. Ces recherches ont été publiées à diverses reprises en 1948 1950 et 1952 dans l Annuaire de la Faculté de Médecine, à Sofia, ainsi que dans d'autres revues médicales bulgares, et dans «Das Deutsche Gesundheitswesen» en 1956 Elles ont en outre fait l objet d une communication devant le XIe Congrès International de Dermatologie à Stockholm en 1957 Plus spécialement les recherches sur la flore microbienne de l urètre et du prépuce chez l homme démontrent que cette flore en population mixte produit des substances antibiotiques avec lesquelles elle agit en antagonisme sur un large spectre de bactéries saprophytes et pathogènes. Grâce au recours à des méthodes spéciales, décrites dans notre premier ouvrage, nous avons pu constater chez 40 individu sains que la flore micro-



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Fig. 1, 2 et 3. Antagonisme de la flore normale de l'urètre (les raies horizontales) envers quelques bactéries-tests. Les raies verticales sont le ex)

Fig. 1, and 3. *Antagonism of normal urethral flora (horizontal streaks) toward test bacteria (vertical streaks).*

Abb. 1-3. Antagonistischer Effekt der normalen *Harnröhrenflora* gegenüber verschiedenen Testkeimen.

bienne urétrale de l'homme est un antagoniste qui inhibe le développement du staph. doré, de la sarcine tétragène, du bacille de Gärtner du bacille de Friedländer du bacille pyocyanique, des salmonellas, des bactéries dysentériques, du candida albicans et des différentes espèces mycotiques. Nous avons pu constater cet antagonisme de la flore bactérienne normale de l urètre dans 92% des cas étudiés, et pour la flore du prépuce dans 85 % des cas Les fig 1 2 et 3 donnent une idée de ces qualités de la flore microbienne normale de l urètre.

Nous avons obtenus également des résultats similaires en ce qui concerne la flore normale de la bouche, de la peau, de l urètre féminin et du vagin. Ces résultats, confirmés postérieurement par les recherches d autres auteurs bulgares et étrangers, nous ont permis de déterminer une régularité biologique générale d une part la flore microbienne eubactérienne chez l'homme sain constitue en population mixte un facteur important en ce qui concerne l immunité naturelle et, d autre part, il existe dans cette population mixte une inhibition permanente entre les divers représentants de la flore microbienne normale.

Peu après la publication de nos recherches, et surtout après 1950, on a vu paraître des communications fort nombreuses concernant le développement des candida-mycoses et autres phénomènes de super infection en rapport avec l application massive des antibiotiques.

On sait que lors de l explication des phénomènes de super infection, survenant lors de l application des antibiotiques, on doit toujours avoir en vue tout un complexe de facteurs (hypovitaminose secondaire, stimulation de candida albicans par les antibiotiques, inhibition de la phagocytose, influence non encore étudiée des antibiotiques sur les forces de défense du macro-organisme etc.) Cependant, la thèse que le rôle primordial dans ces phénomènes appartient à la dépression exercée par les antibiotiques sur la flore microbienne normale s impose de plus en plus aujourd'hui Les antibiotiques suppriment l'influence inhibitrice de la flore normale envers les représentants de cette flore qui leur résistent. En raison de cela, ceux-ci prennent le dessus dans la population mixte et deviennent pathogènes, c est-à-dire, les antibiotiques mènent à des infections secondaires au moyen de la dysbactérie qu'ils ont eux mêmes provoquée.

Au Congrès de Stockholm nous avons démontré que la flore microbienne normale des intestins des organes génitaux, de l urètre et de la surface de la peau exerce une action antagoniste sur candida albicans et que l inhibition de cette flore mène à la dysbacbactérie et à la candidiose secondaire. Nous avons démontré également que la flore microbienne normale est aussi un antagoniste par rapport à d autres espèces mycotiques, bactéries et virus et que son inhibition peut conduire à d autres phénomènes de super infection dans les régions précitées. Et si nous considérons la candidose comme le phénomène de super infection le plus répandu cela est dû au fait que son image clinique et celle de son agent sont bien typiques et faciles à diagnostiquer

On sait, d autre part, que la dysbactérie peut survenir non seulement sous l'influence des antibiotiques, mais aussi par d autres voies par la pénétration de micro-organismes bien établis et fortement pathogènes dans la flore microbienne normale par des changements nets de la résistance tissulaire en rélation étroite avec des atteintes mécaniques, métaboliques et autres mais avant tout par les processus d antagonisme bactérien, agissant sur le terrain de l organisme vivant.

Sur la base de ces recherches, concernant l antagonisme microbien chez l homme, et ayant en vue la possibilité qu elles offrent pour l étude des phénomènes de dysbactérie, leurs causes et leurs suites, nous avons entrepris de nouvelles recherches sur la flore microbienne de l urètre dans des conditions diverses qui créent un terrain favorable à la dysbactérie. Ces recherches qui ont eu pour but d éclaircir certains côtés de l étiologie des urétrites infectieuses non gonococciques et leur origine dysbactérienne, font l objet de la présente communication.

I De la flore microbienne eubactérienne de l'urètre masculin

Pour pouvoir étudier non seulement les espèces microbiennes de l urètre, mais aussi leur qualités biochimiques et biologiques, nous avons eu recours à ce groupe d expériences sur 21 personnes mâles et bien portantes. Les espèces de micro-organismes isolées au cours de ces recherches, ainsi que la fréquence de leur présence dans les cas étudiés, sont donnés dans le tableau I

Il apparait de ce tableau que le représentant permanent de la flore toujours présent dans l urètre masculin est le staphylocoque

Tableau I

Flore bactérienne normale de l'urètre masculin

Personnes examinées	Micro-organismes isolés	Fréquence des micro-organismes isolés
21	staphylocoque blanc	21
	bactéries diphtéroïdes	
	) c. xerosis	11
	b) c. acne	9
	) non différenciées	17
	staphylocoque pyogène	4
	entérocoques et d'autres streptocoques	3
	sarcines, tétragenes et saccharomycètes	2

blanc. L'étude biochimique montre que les souches isolées sont identiques aux variétés st. epidermidis, salivarius et candidus, qui entrent dans la notion de staphylocoque blanc. Quelques-uns des cas étudiés prouvent la présence simultanée de plus d'une de ces variétés. Dans 15 de ces cas, les staphylocoques isolés décomposent le glucose, le maltose, le lactose et le saccharose, mais pas la mannite la réaction de plasmocoagulase est négative. Six des souches isolées décomposent la mannite, tandis que trois d'entre elles ont une réaction positive de plasmocoagulase. Les souches isolées sont différenciées aussi selon leur sensibilité envers les antibiotiques.

En second lieu nous trouvons dans l'urètre normal les diphtéroïdes qui y sont presque toujours présents. Du point de vue biochimique, ces micro-organismes montrent les particularités propres au c. xerosis, acne et autres souches indéterminées. Bien souvent dans le même urètre on trouve plus d'une espèce de diphtéroïdes.

Dans quatre des cas étudiés nous avons trouvé également des staphylocoques pyogènes typiques, dans la proportion d'une colonie de staphylocoques pyogènes pour 5–10 colonies de staphylocoques blancs. Dans des cas isolés nous avons pu relever des streptocoques, des entérocoques, des sarcines, des tétragènes et des saccharomycètes.

En vertu de ces recherches, nous acceptons comme représentants obligatoires de la flore microbienne normale de l'urètre le staphylocoque blanc et les diphtéroïdes. Les autres espèces isolées, vue leur rareté, ne sauraient être agréés comme tels.

D'autre part, nos recherches ont démontré que dans la flore de l'urètre de trois des cas examinés on retrouve le staphylocoque blanc, avec certaines qualités de pathogénéité dans quatre autres

cas – des staphylocoques pyogènes, avec des qualités aussi prononcées de pathogénéité et dans des cas isolés – des habitants microbiens non obligatoires de l urètre, chacun d eux pouvant être, pour lui même et dans des conditions déterminées, un facteur étiologique dans le développement de l urétrite (streptocoques, entérocoques, saccharomycètes, sarcines, etc.) En vue d éclaircir les rapports entre les organismes isolés de l urètre sain, nous avons poursuivis les études sur les souches isolées. Voici les résultats que nous avons obtenus

L antagoniste principal de la flore normale de l urètre sain est le staphylocoque blanc. Il agit en inhibiteur sur le développement de la plupart des bactéries-tests utilisées au cours de nos expériences il inhibe, à des degrés différents et selon le cas, les staphylocoques pyogènes, les streptocoques, les sarcines, les tétragènes, les saccharomycètes, qui ont été isolée dans ce même urètre, de même que les souches de staphylocoque blanc qui décomposent la mannite et manifestent une réaction modérée de plasmocoagulase. La culture ultérieure et indépendante des staphylocoques pyogènes isolés de l urètre, et des souches de staphylocoques blanc, qui décomposent la mannite et ont une réaction modérée de plasmocoagulase, de même que l étude de leur qualités biochimiques, nous montrent que ces souches libérées de la présence de l autre flore microbienne de l urètre, modifient leurs qualités biochimiques en renforçant le plus souvent indices de pathogénéité.

2. *Changement de la flore bactérienne de l'urètre sain au cours des infections bactériennes de la peau.* Dans une seconde série de recherches nous avons étudié la flore bactérienne d individus souffrant d infections bactériennes de la peau, mais qui n ont jamais eu à se plaindre d urétrites ou d autres maladies des organes émonctoires et génitaux. Ce groupe de recherches comprend 23 cas. Les résultats en sont donnés par le tableau II

Que ces résultats nous montrent-ils?

Dans 16 des cas examinés il s'agit de staphylodermie. Nous avons constaté dans 8 de ces cas la présence du staphylocoque blanc également dans la flore urétrale. Dans trois de ces 8 cas, les souches de l urètre et de la peau sont identiques, tandis que dans les 5 autres cas les souches isolées de l urètre diffèrent de celles isolées de la peau surtout par leur sensibilité envers les antibiotiques, de même

Tableau II

Flore bactérienne de l'urètre accompagnant des infections bactériennes de la peau

Maladie	Durée de la maladie	Agent pathogène	Flore bactérienne urétrale
furonculose nuque-mains	25 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
furonculose nuque-mains	40 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène souche identique
furonculose nuque-mains	30 jours	staphyl. pyogène	normale
furonculose extrémités-tronc	60 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
furonculose extrémités-tronc	30 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène souche identique
furonculose extrémités-tronc	40 jours	staphyl. pyogène	normale
furonculose extrémités-tronc	30 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
furonculose extrémités-tronc	60 jours	staphyl. pyogène	normale
furonculose tête-tronc extrémités	8 mois	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
impétigo face	7 jours	streptocoque hémol.	normale
impétigo face	4 jours	streptocoque hémol.	normale
impétigo face	10 jours	streptocoque hémol.	normale
impétigo face	10 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
impétigo face	15 jours	staphyl. pyogène	normale
sycosis simple de la barbe	40 jours	staphyl. pyogène	normale
sycosis simple de la barbe	3 mois	staphyl. pyogène	normale
eczéma microbien	2 mois	staphyl. pyogène	normale
eczéma paratraumatique de la jambe	21 jours	staphyl. blanc et proteus vulg	normale
pyodermie	6 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène souche identique
ulcère variqueux de jambe	3 mois	staphyl. pyogène + B. coli	normale
ulcère variqueux de jambe	2 ans	staphyl. blanc + B. coli	normale
sectio alta suppuratio	1 mois	staphyl. blanc	staphyl. blanc + B. coli
sectio alta suppuratio	3 mois	B. proteus staphyl. blanc	B. proteus + staphyl. blanc

que par leurs qualités de pathogénéité, plus faiblement prononcée. Le reste de la composition de la flore urétrale correspondait, dans les cas étudiés, à la flore urétrale du groupe «flore urétrale normale» avec une certaine modification dans les corrélations quantitatives et celles des espèces, mais montrait une action antagoniste sou lignée sur le spectre des bactéries-tests. Nous n avons observé dans aucun des cas, et jusqu au terme des recherches, aucun symptome de développement d urétrite. Les études de contrôle, faites après la guérison de la lésion cutanée et la disparition des staphylocoques pyogènes de la peau montraient aussi la disparition des staphylocoques pyogènes de la flore urétrale.

Dans les 7 autres cas de ce groupe nous avons isolé de la lésion cutanée des streptocoques-hémolytiques (3 cas) b proteus (2 cas simultanément avec le st. blanc) b coli (2 cas simultanément avec le st. blanc) Dans 5 de ces 7 cas, la flore bactérienne de l urètre restait dans l ensemble normale. Dans les deux autres cas, la flore normale était accompagnée de colonies isolées de b coli et de b proteus.

Les recherches de ce second groupe démontrent que la flore bactérienne de l urètre subit, au cours des processus infectieux de la peau, une modification dans le sens dysbactérie. En outre, il ne s agit pas d une réinstallation simple de la souche pathogène de la peau de l urètre, mais de rapports plus compliqués d une part, le processus infectieux de la peau change la flore bactérienne de l urètre dans le sens quantitatif et celui de l espèce, d'autre part, la flore bactérienne urétrale change, de son côté, les qualités biochimiques et pathogènes de la souche nouvellement installée. Dans les cas observés la flore bactérienne de l urètre, modifiée par le processus infectieux de la peau, retrouve rélativement vite son équilibre et l'on n aboutit pas à un processus infectieux de l urètre. Il est tout de même logique de supposer la possibilité d'un progrès de la dysbactérie, voire même un développement d'urétrite bac térienne, comme nous avons pu le constater pendant nos recherches suivantes.

3 *Changements de la flore bactérienne de l'urètre au cours des infections des voies urinaires* Nous avons étudié dans un troisième groupe de recherches la flore microbienne de l urètre parallèlement à celle de l urine de 41 individus atteints de processus infectieux des voies urinaires supérieures (pyélite, cystite, cystopyélite) confirmés cli niquement et bactériologiquement. La flore urétrale, dans ces cas,

Tableau III

Flore bactérienne de l'urètre accompagnant des infections bactériennes des voies urinaires

Flore bactérienne de l'urine	Nombre des cas	Flore bactérienne urétrale des mêmes sujets	Nombre des cas
B. coli	17	B. coli	6
		B. coli + staphyl. blanc	8
		flore normale + staphyl. blanc	3
B. proteus vulg., mirabilis et d'autres	6	B. proteus vulg.	2
		B. proteus vulg. staphyl. blanc	3
		flore normale	1
B. paracoli	5	B. paracoli + staphyl. blanc	2
		flore normale	3
B. pyocyanique	3	B. pyocyanique	0
		flore normale	3
B. faecalis alcaligenes	1	B. faecalis alcaligenes	0
		flore normale	1
streptocoque intestinale β et γ	9	streptocoque intestinale + staphyl. blanc	5
		flore normale	4
staphylocoque blanc	2	flore normale	2

était soumise à l étude 3 à 6 heures après la dernière miction. Des données cliniques et anamnestiques de lésions de l urètre ont pu être relevées seulement dans 5 des cas étudiés, les autres 36 cas n en offrant aucune. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau III

Les données de ce tableau prouvent que les infections des voies urinaires provoquées dans nos cas par le b coli, le proteus, le b. paracoli, le b pyocyanique, le stréptocoque intestinal, etc. exercent une influence marquée sur la flore bactérienne de l'urètre. Ce fait se rapporte surtout aux cas ou l'infection des voies urinaires a été provoquées par le b coli, le proteus et le streptocoque intestinal. Dans 8 des cas, cette influence va même jusqu à la substitution complète de la flore urétrale normale par celle du processus infectieux en cours. Ces 8 cas comprennent les 5 cas déjà cités ou, simultanément à l infection des voies urinaires et en connexion étroite avec elle, nous avons relevé les manifestations d urétrite non gonococcique. Nous avons, pour ces 5 cas, étudié in vitro l'antagonisme bactérien entre les souches isolées du processus infectieux et 3 souches du st. blanc, isolées de l urètre sain. Ces expériences nous ont montré que les souches de b. coli, isolées de l urine et de l'écoulement urétral freinent le développement du st. blanc dans les cas d urétrite non gonococcique, concomitante à la cystopyélite, dont la flore était représentée seulement par le b. coli. Mais dans

le cas où les manifestations urétrales étaient absentes, cette inhibition n avait pas lieu. Des résultats semblables ont été obtenus en expérimentant sur l antagonisme entre le b proteus et le staphylocoque blanc.

L étude ultérieure des relations antagonistes entre la flore microbienne de l urètre et les micro-organismes (comme par exemple le b. coli, le proteus, l entérocoque, etc.) s ajoutant ou se substituant à elle dans certaines conditions, mérite une attention plus particulière. Nous avons déjà vu que nos premières recherches sur les qualités antibiotiques de la flore bactérienne normale de l urètre ont révélé l action inhibitrice de la flore microbienne de l'urètre par rapport au développement du b. coli dans 75 % des cas. Du tableau III il ressort aussi que dans 26 seulement des 41 cas d infection des voies urinaires supérieures les microorganismes qui provoquent cette infection se retrouvent également dans l urètre Il est évident que le b coli et certains autres micro-organismes, tels que le proteus, le b paracoli, le b pyocyanique, les entérocoques, etc., pénètrent beaucoup plus fréquemment dans l urètre, mais y subissent l'influence inhibitrice de sa flore. Ce n est donc que dans des cas isolés et rares – lorsque des souches plus virulentes pénètrent dans l urètre et se trouvent en présence de conditions qui favorisent leur développement ou bien qui inhibent la flore normale – que ces micro-organismes peuvent mener à la dysbactérie urétrale, s'emparer du terrain et provoquer des urétrites. C'est pour cette raison *précisément, que nous considérons la présence* du b. coli, du proteus, du pyocyanique, des entérocoques, etc. dans la flore urétrale comme facultative, ces micro-organismes n étant pas de ses hôtes obligatoires. La présence de ces micro-organismes dans la flore urétrale exige une observation attentive. En effet, ou bien la flore urétrale conserve ses caractères spécifiques, et alors ces micro-organismes doivent disparaître à brève échéance, ou bien la flore vient à céder et dans ce cas on peut s attendre au développement d *une urétrite.*

4 *La flore bactérienne de l'urètre pendant et après une infection gonococcique* Ce groupe comprend les expériences et les observations concernant les changements de la flore bactérienne normale de l urètre dans 9 cas d urétrite gonococcique aiguë. Dans tous les cas examinés nous avons constaté une substitution presque absolue de la flore normale par le gonocoque. Seulement dans des cas isolés nous avons constaté la présence d une colonie de staphylocoques pour

20 à 50 colonies de gonocoques. Les expériences in vitro n ont révélé aucun phénomène d antagonisme entre les gonocoques et les staphylocoques.

Dans un groupe de 11 malades nous avons observé les change ments de la flore bactérienne de l'urètre après le traitement de la gonococcie par la pénicilline. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau IV

Tableau IV

Rétablissement de la flore urétrale normale après l'application du traitement antigonococcique

Nombre des malades examinés	Jour d'examen après le traitement	Flore bactérienne (nombre relatif des colonies)	Développement
3	1A	gonocoque (—)	
		staphyl. et d autres m.	très maigre
2	2	gonocoque (—)	
		staphyl. et d autres m.	maigre
2	4A	gonocoque (—)	
		staphyl. et d'autres m.	relativement augmenté
2	6A et 7	gonocoque (—)	
		staphyl. et d autres m.	considérablement augmenté
2	10A	gonocoque (—)	
		staphyl. et d autres m.	normale

Nous y voyons que la guérison est suivie par une reconstitution graduelle de la flore microbienne normale de l urètre La reconstitution totale de cette flore exigeant une dizaine de jours environ, l urètre se voit donc dépourvu pendant ce laps de temps d un de ses facteurs les plus importants pour sa défense antibactérienne. Ne faudrait il pas voir dans ce fait une des causes du développement des urétrites post-gonococciques? Nous ne disposons pas pour le moment de données pour répondre à cette question preuves en main. Dans les 11 cas observés nous n avons pas constaté, au cours des observations et lors de la reconstitution complète de la flore, de développement d urétrite. Il y aurait donc avantage à suivre, sur un nombre plus grand de cas et pendant un laps de temps plus long, le rythme de la reconstitution de la flore urétrale et étudier ses représentants et ses qualités, surtout dans les cas ou une urétrite post-gonococcique est en cours de développement.

5 *Sur certaines particularités de la flore bactérienne mixte isolée au cours d'urétrites non-gonococciques.* Nous avons examiné pendant la période septembre 1955–octobre 1957 dans notre laboratoire

microbiologique 836 cas d'urétrite non-gonococcique qui ne se prêtaient pas à un diagnostic étiologique précis. Tous ces cas ont été soumis à des examens microscopique et bactériologique en cultures. L analyse des résultats obtenus se distingue par les particularités suivantes qui méritent d être notées.

Dans tous les cas examinés où la présence de ces micro-organismes faisait défaut lors de l examen microscopique, nous avons constaté que, lors de l examen bactériologique, ces micro-organismes ne faisaient défaut dans les cultures que dans des cas isolés seulement.

Dans tous les cas étudiés, l examen bactériologique par cultures nous a mis en présence d une flore bactérienne mixte. D autre part, dans 97% des cas cet examen a révélé une dysbactérie fortement manifestée, à savoir

dans 38 cas par les st. pyogènes, accompagnés du st. blanc, diphtéroïdes, etc.
dans 14 cas par le str hémolytique, accompagné du st. blanc, diphtéroïdes et autres.
dans 31 cas par le str intestinal, b. coli, proteus et autres.
dans 14 cas par d autres combinaisons entre micro-organismes énumérés.

L étude des souches isolées de représentants des micro-organismes les plus nombreux et étrangers à la flore microbienne de l urètre a montré régulièrement, dans ce groupe d expériences, des qualités plus ou moins marquées de pathogénéité de ces souches. *Lorsque pendant tout le cours d'une urétrite non gonococcique nous constatons dans l'écoulement urétral la présence de tels micro-organismes, en population mixte et en l'absence d'autres facteurs étiologiques nous qualifions ces urétrites comme dysbactériennes*

Dans les autres 739 cas d urétrite non gonococcique la flore isolée par nous ne diffère pas par les espèces des micro-organismes isolés de la flore bactérienne de l urètre, considérée par nous comme flore normale. On retrouve pourtant, dans ce groupe certaines particularités qui, dans l ensemble, le différencient de la normale. Ces différences consistent en la présence intermittente de micro-organismes isolés en leur quantité plus petite et leur croissance plus difficile en leurs qualités antagonistes moins marquées et parfois même nulles en leurs qualités biochimiques modifiées, etc. Il est très probable qu ici aussi nous soyons en présence d une

dysbactérie de l'urètre ou l'agent principal de l'urétrite (virus, PPLO ou autre) reste cependant inconnu.

L'observation de la flore bactérienne de l'urètre dans les mêmes cas d'urétrites non gonococciques répartis sur une période de temps plus longue a *montré aussi que la flore microbienne de l'urètre*, avec le temps et en présence d'une tendance à la guérison ou à l'autoguérison, subit des modifications menant à l'eubactérie, la reconstitution des indices qualificatifs, quantitatifs et ceux des espèces étant analogue à celle que nous avons constatée après l'urétrite gonococcique.

Résumé

L'eubactérie urétrale est antagoniste d'un grand nombre de germes pathogènes. Lorsque cet antagonisme normal est troublé par des infections de la peau ou des voies urinaires ou par l'antibiothérapie, des formes anormales ou dysbactériennes font leur apparition. Celles-ci sont variées, provoquent l'urétrite, et doivent être évaluées afin de permettre l'application de la thérapeutique appropriée. La guérison se fait par rétablissement de la flore urétrale normale ou eubactérienne.

Summary

The normal (eubacterial) urethral flora exhibits antagonism toward many pathogenic micro-organisms. When this normal antagonism is disturbed by skin, urinary tract infections and by antibiotic therapy abnormal forms of bacteria make their appearance. The latter are varied, provoke urethritis, and demand evaluation for assessment of appropriate therapy. Healing aims at restoration of the normal urethral flora.

Zusammenfassung

In der normalen Harnröhre finden sich Keime, die hemmend auf das Wachstum pathogener Mikroorganismen einwirken. Die Verfasser konnten feststellen, daß sich bei infektiösen Hauterkrankungen, bei Harnwegsinfektionen und bei der Gonorrhoe die qualitative und quantitative Beschaffenheit der normalen Harnröhrenflora ändert. Auch bei der unspezifischen Urethritis fanden sich Abweichungen von der Norm.

Panaccio, V.: Urol. Int. 9 234—238 (1959)

Clinique Dermatologique, Hôpital Hôtel-Dieu, Montréal, Canada

Syndrome urétro conjonctivo-synovial

(Syndrome de Reiter)

Reiter's Syndrome (Urethro-Conjunctivo-Arthritis)

Das urethro conjunctivo synoviale Syndrom (Reitersches Syndrom)

VICTOR PANACCIO

Historique

La maladie de Reiter ou syndrome conjonctivo-urétro-synovial de FIESSINGER et de LEROY a été identifiée par ces auteurs en 1916 Les auteurs français décrivirent cette nouvelle entité clinique à propos de 4 cas observés au cours de l épidémie de dysenterie des armées de la Somme Un peu plus tard (décembre 1916) Reiter en constatait un cas dans l'armée allemande. Selon les Français, le nom de syndrome de Reiter donné à cette maladie par les anglo-saxons, serait injustifié, puisque ce sont eux qui l ont décrite les premiers.

Symptômes

La forme typique de ce syndrome est caractérisée par la triade suivante une urétrite non gonococcique, une conjonctivite habituellement bilatérale et des manifestations articulaires (arthrite)

Outre ces trois ordres de symptômes, cette maladie comprend des signes généraux tels que température amaigrissement des manifestations digestives diarrhée, entérite des lésions des muqueuses ulcères, balanite circinée érosive des lésions de la peau kératodermie blennorragique, pustules érythème polymorphe d autres auteurs ont rapporté de la myocardite et de la péricardite

Toutes ces manifestations peuvent prendre des aspects cliniques variés tant au point de vue intensité qu au point de vue durée.

Urétrite

L urétrite survient généralement la première et se manifeste soit par un léger écoulement séreux blanc grisâtre, soit par une abondante sécrétion purulente ou sanguinolente. Ces urétrites amicrobiennes varient donc de l urétrite aiguë à la goutte matinale chronique. La majorité des patients présente de la prostatite. D'autres complications peuvent survenir cystite hémorragique (1/3 des patients) avec dysurie marquée, douleurs pubiennes, pyurie, hématurie et aussi de l épididymite et de l orchite.

Selon Aboulker, si cette affection survient après une gonorrhée, elle serait due à un virus d accompagnement.

Conjonctivite

Dans la plupart des cas, la conjonctivite est la seule manifestation oculaire. Elle est habituellement bilatérale, à sécrétion purulente mais amicrobienne. Parce que cette conjonctivite peut être très bénigne et de courte durée, les patients peuvent l'ignorer Quelquefois, à la conjonctivite s ajoute l iritis et la kératite. Occasionnellement les manifestations oculaires sont très sévères et peuvent durer plusieurs mois, mais la rémission est complète et je ne crois pas qu il y ait des pertes de vision.

Arthrite

L arthrite apparaît en dernier lieu, quelques jours à quelques semaines après le début de l urétrite, et affecte le plus souvent les articulations des genoux, des chevilles et des poignets. Les doigts, les pieds, les épaules, les hanches peuvent aussi être affectés.

Ces manifestations articulaires ressemblent au rhumatisme articulaire aigu et peuvent aboutir à la polyarthrite chronique évolutive, à la spondylite ankylosante.

L arthrite est le symptôme le plus durable, et manifeste des récidives fréquentes, parfois même plusieurs années après l épisode initial

Les troubles cutanéo-muqueux

Peau. Les manifestations de la peau dans la maladie de Reiter peuvent être variées, et présenter des entités connues comme l'urticaire, l'érythème simple, l'érythème noueux, l'érythème polymorphe, des pustules généralisées ou la kératodermie. Les lésions de la kératodermie sont cliniquement semblables à celles décrites sous le nom de kératodermie blennorragique. Elles peuvent être généralisées ou localisées aux régions palmo-plantaires. La dermatose débute par des vésicules qui se transforment rapidement en pustules. Ces pustules se dessèchent et prennent tantôt l'aspect de grosses papules cornées, tantôt de nappes hyperkératosiques qui forment aux pieds des semelles cornées épaisses.

Les altérations des ongles sont marquées. Il se forme une matière kératosique qui produit le décollement de l'ongle (déjà aminci et strié). Ce décollement peut devenir total et l'ongle se détache entièrement.

La dermatose prend aux pieds et aux mains l'aspect d'une mycose infectée ou d'un psoriasis infecté.

Muqueuses. La balanite circinée érosive est caractérisée par des *placards érosifs polycycliques. Ces érosions en nappes suintantes* occupent le sillon balano-préputial et le gland. Dans certains cas, l'œdème et l'inflammation peuvent produire l'obstruction du méat urinaire. Chez certains patients circoncis, les lésions du gland peuvent devenir croûteuses et hyperkératosiques comme celles des pieds.

Signalons qu'il peut exister de la stomatite avec érythème des muqueuses labiales et jugales, des ulcérations des muqueuses buccales. Ces lésions rapprochent ce syndrome des ectodermoses pluriorificielles (syndrome de Stevens-Johnson).

L'observation du Dr Siboulet (1952) avec identification d'inclusions type Chlamydozoon oculo-génitale, le cas observé par Degos (ectodermose pluri-orificielle et urétrite à virus avec syndrome entérique évoluant par poussées) font soupçonner la parenté des deux affections.

Les troubles viscéraux

L'entérite, la diarrhée parfois dysentériforme sont des atteintes viscérales importantes. Selon l'observation fantastique d'Ilmari Paronen (Helsinki, Finlande) de 344 cas de syndrome de Reiter lors d'une épidémie de dysenterie de Flexner en 1944, on pourrait

dire qu'il y a une relation de cause à effet, entre le bacille de Flexner et le syndrome de Reiter Un autre auteur de Budapest (PARTINICZKY) en 1947 rapporte 7 cas de Reiter apparus 3 ou 4 semaines après le début d un syndrome intestinal.

D autres *atteintes viscérales ont été rapportées, par exemple*, manifestations rénales, pulmonaires et même cardiovasculaires (myocardite, endocardite) BOLGERT en a présenté un cas à la société de dermatologie française en novembre 1955 Son malade, en plus de la triade classique et des manifestations cutanées étendues avait une atteinte cardiaque complexe avec signes de myocardite (assourdissement des bruits, souffle systolique, rythme lent et irrégulier électrocardiogramme pathologique, ventricule gauche légèrement augmenté)

Cause

L étiologie reste incertaine. Il est difficile de l attribuer à l organisme L (pleuro-pneumonia like organisms) puisque selon DUREL ces germes se trouvent assez facilement dans les voies aériennes et génitales (22 6% de ses sujets témoins)

L'hypothèse virale a plus de supporteurs. Il s agirait d un virus du groupe psittacose (Chlamydozoon oculo-génitale)

D autres auteurs invoquent un mécanisme allergique, par exemple, J MARCHE pense qu il s'agit d une maladie seconde, pouvant être déclenchée par des causes multiples. Selon A. FOREST il s agirait d une manifestation allergique qui ne serait que l expression seconde d une intense réaction de défense.

En somme on peut dire que l étiologie reste encore mystérieuse.

Traitement

Maladie récidivante, capricieuse ayant des poussées qui peuvent guérir spontanément, il est assez difficile d apprécier l efficacité de la thérapeutique.

La pénicilline n a aucune valeur la streptomycine, l'auréomycine, la rovamycine semblent aider certains cas.

L A.C.T.H. ou la cortisone entraîne la rémission temporaire de l arthrite et une diminution de la température. Le repos au lit, les salicylates, la physiothérapie sont très utiles pour soulager le malade.

Résumé

L'auteur passe en revue les manifestations du syndrome de Reiter y compris les signes et symptômes cutanéo-muqueux et viscéraux. L'étiologie demeure obscure et le traitement n'est que symptomatique, même si les corticostéroïdes procurent une rémission temporaire de l'arthrite et de l'état fébrile.

Summary

The author reviews the manifestations of Reiter's syndrome, and includes also description of muco-cutaneous and visceral signs and symptoms. Etiology remains unclarified, while treatment is symptomatic, even though the corticosteroids bring temporary remission of the arthritic and febrile states.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit beschreibt der Verfasser das Reiter'sche Syndrom. Der Besprechung der Differentialdiagnose folgt ein Hinweis auf die Schwierigkeit der Behandlung.

St. Mary's Hospital, London, England

Recurrent Attacks in Reiter's Disease

Les récidives dans la maladie de Reiter

Rezidivierende Schübe bei der Reiterschen Erkrankung

G. W. Csonka

It is generally recognised that recurrent attacks play an important part in the course of Reiter's Disease. The average risk of a recurrence has never been defined nor has its relationship to fresh urethral infections been analysed. To obtain a measure of the expected risk of recurrence and to investigate the role of urethral infection occurring especially during the period following the initial attack, a prospective study of patients with Reiter's Disease who attended St. Mary's Hospital, Paddington, for at least two years between 1953–58 was initiated. All the patients were seen personally

Material

The diagnostic criteria were (1) an association of urethritis, arthritis, conjunctivitis or iritis; (2) an association of urethritis and arthritis, without eye involvement. In all, 103 patients (101 males and 2 females) satisfied the diagnostic criteria of these 82 patients (81 males and 1 female) were observed for two or more years and are included in this study The series is therefore selected by excluding the early defaulters and the results are not necessarily representative of completely unselected patients with venereal Reiter's disease. There is some evidence that the group of early defaulters contains higher proportion of mild and short illness than the group observed for longer period (Csonka, 1959) The present figures may therefore over-represent the more seriously affected case.

A "Recurrent Attack" is defined as one or more major manifestations of Reiter's Disease such as arthritis, conjunctivitis or iritis with or without urethritis, occurring after period of not less than six months following the end of the previous episode of the disease. Solitary iritis was not infrequently encountered as recurrent episode; conjunctivitis was not observed alone. Urethritis without other signs was not taken to constitute recurrence.

Table I

Distribution of Cases According to Number of Recurrent Attacks of Reiter's Disease

Recurrent Episodes	No. of Cases	No. of Recurrent Episodes	Person-Years Observation
None	38	—	197.5
1	17	17	121.5
2	12	24	144.0
3	4	12	47.5
4	6	24	80.0
5	2	10	40.5
6	2	12	40.0
7	1	7	15.0
	82	106	686.0

Table II

Risk of a First Recurrence of Reiter's Disease by Duration after Onset

No. of Years after Onset	No. Persons at Risk	First Recurrent Attack	Percentage Risk of First Recurrent Attack	
0—	75	13	17.3	
1—	62	6	9 7	
2—	54	7	13 0	12.2
3—	45	4	8.8	
4—	36	4	11 1	
5—	25	2	8.0	
6—	17	1	6.0	
7—	15	1	6.5	7.5
8—	13	2	15.4	
9—	10	—	—	
10+	9	4	44 4	

Recurrence Rate (Attacks) is based on the number of episodes occurring the denominator is the number of person-years observations.

Results

(1) Frequency of Recurrent Attacks

Table I shows the distribution of cases according to the number of recurrent attacks 38 (46.3%) patients had no recurrences, 44 (53 7%) had more than one attack. A total of 106 recurrences was recorded. The observation period was shortest in the group without recurrent attacks and increased with the number of recurrences.

Table III

Distribution of First Attacks and Recurrence Rates According to Presence or Absence of Eye Lesions at Onset

Eye Lesion at Onset	No. of Cases	Cases with Recurrent Attacks: No.	With Eye Lesions	Without Eye Lesions	Person-Years Observation
Present	32	16	11	5	210.5
Absent	50	28	10	18	475.5
	82	44	21	23	686.0

Table IV

Distribution of Single Attacks and Recurrences According to Age of Patient at Onset of Reiter's Disease

Age at Onset (yrs)	Total No. of patients	Patients with Single Attacks	Person-Years Observation	Patients with Recurrent Attacks	Person-Years Observation	Recurrence Rate (Attack)
15—	5	1	2.0	4	56.0	6.9
20—	16	4	18.5	12	150.0	8.0
25—	20	11	73.5	9	119.5	4.6
30—	13	8	42.0	5	71.0	4.4
35—	12	5	46.5	7	39.5	8.0
40—	17	4	31.0	3	26.5	5.3
45—	5	3	17.0	2	5.5	9.0
50+	3	2	5.0	1	2.5	13.3
	82	38	235.5	44	450.5	

(2) *Annual Risk of a First Recurrence*

Table II is constructed according to the conventional life-table method (Frost 1941) and gives the annual risk of a first recurrence according to the length of history from the onset. The number of patients at risk in any one year is compiled from those with first attacks which terminated at least six month previously and who were still attending for surveillance. It appears that the risk of a first recurrence remains fairly uniform over a great many years and is substantial throughout the observation period. The longest period of remission in this series was 36 years. The practical implication of this finding is that prophylactic measures such as avoidance of promiscuous intercourse should operate for a prolonged period, possibly for life.

No detailed analysis of second and subsequent recurrent attacks was made because the number of cases was small.

Table V

Urethritis	Associated with Initial Attack of Reiter's Disease	Associated with Recurrent Attacks of Reiter's Disease	Urethritis occurring after Initial Attack and not associated with Reiter's Disease
Gonorrhoea	14	5	16
Non-Specific Urethritis	36	47	22
Gonorrhoea and Non-Specific Urethritis	32	9	3
No Urethritis	—	44	—
	82	106	41

Table VI

Type of Urethritis Associated with Initial Attack of Reiter's Disease	No. of Cases	No. of Cases with observed Recurrence	Person-Years Observation
Gonorrhoea	14	8 (57.1%)	123.5
Non-Specific Urethritis	36	17 (47.2%)	280.5
Gonorrhoea and Non-Specific Urethritis	32	19 (59.4%)	282.0
	82	44	686.0

(3) *Clinical Features of First and Subsequent Attacks*

There is a tendency for certain clinical features of the first attack to be present in recurrences (table III). Thus, when the eye was initially involved there was a greater likelihood that it would also be a feature of a recurrence than when there were no eye lesions during the first attack.

(4) *Recurrence Rate According to the Age of Patient at Onset*

There was no consistent relationship between age at onset and recurrence rate (tableIV). The experience at the age of 50 and over was too small for a reliable estimate of recurrence rate.

(5) *Relationship of Urethritis to Recurrent Attacks*

Table V indicates the types of urethritis found at the first and subsequent attacks. The recurrence rate ranged narrowly between 47.2% – 59.4% according to the type of urethritis at onset: clearly urethritis is not a factor determining recurrence (table VI).

The relationship of urethral infection to recurrent attacks of Reiter's Disease is rather complex. Unlike in first attacks, the

close association of urethritis and arthritis, or urethritis and iritis is less frequent. In the present series no urethral infection could be detected in 44 (41.9%) of all *recurrent* episodes. I believe that a high proportion of recurrences without preceding urethritis are relapses rather than new attacks. This accords with the claim of many patients that these episodes, in contrast to the first one, occurred during periods of sexual abstinence. In 61 (58 1%) of all recurrences, urethritis of various types was found. Some of these recurrences were apparently provoked by sexual intercourse and were indistinguishable from the original attack in others, recent sexual contact was firmly denied and it is possible that a number of such attacks, even in the presence of non-specific urethritis, were flare-ups. The picture is made more complex by the fact that not every freshly acquired urethral infection following an attack of Reiter's Disease precipitated a further episode of the disease. *There were 41 instances of urethritis of various types* which remained uncomplicated and there was nothing to distinguish the uncomplicated urethritis clinically from urethritis which was associated with an attack of Reiter's Disease. It is, of course, possible that the development or non-development of Reiter's Disease and its recurrences depend on the way in which the preceding urethritis is managed. Such factors as to how soon after onset of urethritis treatment is given, the type and amount of drugs used and the clinical response must all be considered. These problems are being studied at present but so far no significant lead has emerged.

Mention should be made that 47 7% of our patients had had gonorrhea, non-specific urethritis or a combination of both on one or more occasions at various and often long intervals before the onset of Reiter's Disease. Some of these points are illustrated from representative case records (fig 1)

Comment

The pattern of recurrent attacks of Reiter's Disease in this series shows interesting similarities to that in rheumatic fever (Wilson and Lubschez, 1944 Bland and Jones, 1951 Hitchens, 1958) Rheumatic fever carries a substantial risk of first recurrences for a number of years after onset of the same order as we found in Reiter's Disease. There is also a tendency for certain manifesta

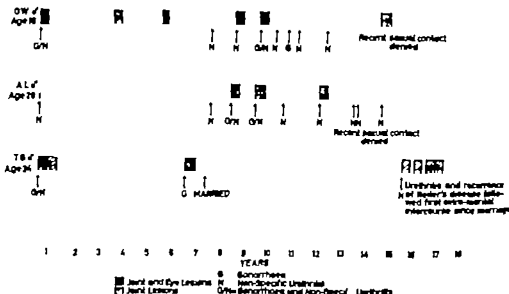


Fig 1 Three representative cases with Reiter disease, showing recurrences and the incidence of urethral infections.

Fig 1 Trois cas représentatifs de maladie de Reiter montrant les rechutes et la fréquence des infections urétrales.

Abb. 1 Drei bezeichnende Fälle von Reiters Erkrankung, die Rezidive und das Auftreten der Urethralinfektion zeigen.

tions, such as chorea, to appear in recurrent attacks if it was initially present. The similarities might well be due to the fact that both the arthritic conditions are in some way precipitated by infection.

It has been shown that various types of urethritis are apparently equally capable of initiating Reiter's Disease on the other hand urethritis occurs at other times in these patients, without an associated Reiter's Disease. This is consistent with the assumption that a specific factor in urethritis causes an attack of Reiter's Disease in susceptible individuals, is infective in nature and present in a proportion of various types of urethritis. These are speculations, but they may be of service in the application of microbiological studies of Reiter's Disease.

This work was carried out under the aegis of the Medical Research Council Working Party on Non-Specific Urethritis, with the aid of grant from the U S. Public Health Service. I wish to thank Mr Ambrose King and Dr G. L. M. McElligott for their help and for permission to use the case material.

Summary

The experience of recurrent attacks of Reiter's Disease in group of patients who attended St. Mary's Hospital from 1953–58, is as follows.

(1) Recurrences occurred in 53.7% of the 82 cases who were observed for two or more years.

(2) The risk of first recurrence of Reiter's Disease remained fairly uniform and substantial throughout the observation period.

(3) When eye lesions were present initially there was an increased likelihood that they would feature in recurrence attacks. The recurrent rate, however did not differ materially whether eye lesions were present during the first attack or not.

(4) The age at onset did not appear to influence the recurrence rate, nor did the type of urethritis which was associated with the first attack.

(5) I 41.9% of the recurrent ttacks, no urethral infection was found and it is thought that they may represent relapses, rather than new attacks.

(6) Only half of venereally-acquired urethritis led to recurrences in the patients with past Reiter's Disease. If one takes also into account the number of urethral infections preceding the onset of Reiter's Disease, about 20.0% of *all* urethral infections recorded precipitated an attack. Clinically the urethritis which was associated with Reiter's Disease and the urethritis which was not, appeared to be indistinguishable from each other. A preliminary study showed no obvious difference in the therapeutic management of these two groups of urethritis. This finding suggests that specific, presumably infective agent is present in proportion of urethritis which is capable of precipitating Reiter' Disease in susceptible persons.

Résumé

Le résultat d'attaques récidivantes de maladie de Reiter chez un groupe de malades qui fréquentèrent l'Hôpital St. Mary de 1953 à 1958 s'établit comme suit

1 Les rechutes se produisirent dans 53,7% des 82 cas suivis pendant 2 années ou plus.

2. La probabilité de première récidive resta assez constante tout au long de la période d observation.

3. Lorsque des lésions oculaires étaient présentes au début, il se confirma qu'elles réapparaîtraient au cours des attaques récidivantes. Le pourcentage des récidives ne fut cependant pas sensiblement influencé par le fait qu'il y ait ou non des lésions oculaires au cours de la première attaque.

4. L âge des malades au début de l'affection ne sembla pas avoir une influence sur la fréquence des attaques récidivantes, non plus que le type d'urétrite lié à la première attaque.

5. Dans 41,9% des attaques récidivantes, on ne trouva pas d'infection urétrale et on peut penser qu'il s'est agi de rechutes plutôt que de nouvelles attaques.

6. Une moitié seulement des urétrites d'origine vénérienne amenèrent des récidives chez des malades ayant déjà eu la maladie de Reiter Si l'on tient compte du nombre d'infections urétrales qui précèdent le début d'une maladie de Reiter on trouva que 20% environ de toutes les infections urétrales déclenchèrent une attaque.

En clinique, il fut impossible de distinguer l'urétrite liée à la maladie de Reiter de celle qui ne l'était pas.

Une étude préliminaire ne montra aucune différence sensible dans la façon de traiter ces deux groupes d'urétrite. Ceci semble montrer qu'un agent causal spécifique, probablement infectieux, est présent dans un certain nombre d'urétrites et est susceptible, de provoquer la maladie de Reiter chez les sujets sensibles.

Zusammenfassung

Auf Grund von Erfahrungen mit rezidivierenden Schuben der Reiterschen Erkrankung, die von 1953 bis 1958 an einer Gruppe von Patienten gemacht wurden, ergibt sich folgendes

1 Rezidive traten bei 53,7 % der 82 Falle auf, die während zwei oder mehr Jahren beobachtet wurden.

2. Die Möglichkeit eines ersten Rezidivs der Reiterschen Erkrankung blieb während der ganzen Beobachtungsperiode ziemlich konstant.

3 Wenn anfänglich Augenbeschwerden bestanden hatten, war es wahrscheinlich, daß diese auch in den rezidivierenden Schuben wieder eine Rolle spielten. Die Häufigkeit der Rezidive unterschied sich jedoch nicht wesentlich, ob nun Augenveränderungen während des ersten Schubes eingetreten waren oder nicht.

4 Weder das Alter bei Beginn noch der Typ der Urethritis schien auf die Rezidivhäufigkeit Einfluß zu haben.

5. In 41,9 % der Rezidive wurde keine Urethralinfektion gefunden, und man kann annehmen, daß es sich eher um Rückfälle als um neue Schübe handelt.

6. Nur bei der Hälfte der Fälle, die die Urethritis venerisch erworben hatten, beobachtete man Rückfälle bei Patienten, die eine Reitersche Erkrankung durchgemacht hatten. Berücksichtigt man die Zahl der Urethralinfektionen, die dem Beginn der Reiterschen Erkrankung vorausgingen, so ergibt sich, daß 20 % aller beobachteten Urethralinfekte einen Schub beschleunigten. Klinisch bestand kein Unterschied zwischen einer Urethritis, die eine Reitersche Erkrankung begleitete, und einer anderen Urethritis. Eine vorläufige Untersuchung zeigte keine deutlichen Unterschiede in der Behandlung dieser beiden Urethritisgruppen. Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß in einem Teil der Urethritisfälle ein spezifisches, wahrscheinlich infektiöses Agens besteht, das eine Reitersche Erkrankung bei anfälligen Personen beschleunigen kann.

Fekete Z.: Urol. int. 8: 247—251 (1959)

Department of Dermatology, Royal Victoria Hospital, Montreal, Canada

Mycotic Prostatitis

Prostatit mycotique — Mycotische Prostatitis

ZOLTAN FEKETE

Urethritis of mycotic origin is still quite rare in the medical literature although publications concerning it will be more numerous in future. The first case reports were published in 1925 and from 1925 till 1929 FREI, PIERANGELI, PREIS and FORRO, KLAUSNER, GIRIARD, FALCHI described a single case each. In 1929 Sir ALDO CASTELLIANI gave a very good classification of the disease and as regards the causative agent, he differentiated 1) yeasts 2) nocardiae 3) candida 4) aspergillus 5) haemosporidia urethritis. All investigators mentioned above dealt only with the disease in the male.

In later years FERRADA, PIRAGANI AND COPPOLINO, COUTTS, GRANELLI, FOWLER, AUCKLAND and PRESTON published new cases. The causative fungus varied widely: candida albicans was most often found, while penicillium, white yeast, rhodotorula, aspergillus, nocardia, haemosporidia, cryptococcus, sporotrichum, favus, monilia tropicalis were only very rarely present. Direct propagation of the actinomycotic process from neighbouring structures to the prostate and bladder has been described. There are only single cases of blastomycotic genito-urinary infections mentioned in the medical literature but both this and the actinomycotic infection of these structures is extremely rare.

Quite recently HARKNESS devoted a whole chapter to this problem in his excellent book, but a very recent article published by AUCKLAND and PRESTON proved that he under-evaluated this problem. The latter authors over a period of one year found among the new patients of a single VD Clinic in Manchester fungus

elements in the urethral, prostate or cervical secretions or in the urine in 5% of the male, and in 11 6% of the female patients.

Dealing only with the disease in the male, the age of the patients varied from 16 to 60 but no true upper age-limit exists. About 40% of them had received previous antibiotic therapy for some known or unknown other reason The symptoms may exist for some weeks or for several years, and about 55% of the patients had more than one attack The discharge is mostly mucus-like, *whitish yellowish or rarely greenish. In the extremely rare cases* where the causative agent is the red pigment producing cryptococcus, the discharge is red whereas it is black when the disease is caused by aspergillus or penicillium.

There are no distinctive symptoms of fungal urethritis. The only outstanding sign is the membrane formation in candida in fection, which, however is not constant and is present only when the disease is active Usually there are more large epithelial cells in the smear than in non mycotic one. Pain and burning sensation during micturition is not infrequent In approximately 25% of the patients the discharge is present only in the morning, before the first voidance In many cases the fungal elements are found only at infrequent intervals, which suggests that perhaps the growth and multiplication of the fungus is intermittant in the urinary tract depending on the presence of suitable conditions. One has to agree with HARKNESS who stressed the importance of carrying out repeated examinations, and of establishing the diagnosis only on repeated identical findings. Contamination of staining fluids by fungi may lead to misdiagnosis, as was pointed out by JANET and HARKNESS. This must be kept in mind when depending only on smears for the diagnosis, and necessitates culturing the organism.

A considerable proportion of the patients suffer from con comitant diabetes. *In such cases, treatment of the urethritis is* usually unsuccessful until the diabetes has been controlled Even after the treatment is a major problem.

Infection of the upper urinary tract by fungi via the urethra is much more rare than mycotic urethritis. Apart from the previously mentioned extremely rare blastomycotic and actinomycotic infections, MULLER, MOULDER FERRADA, ROCHARD DUVAL, BODOLEC, LACOUTTE, COUTTS, BRIAOU MONIERE VINARD HOWARD KING described cystitis, orchitis, epididymitis, pyelonephritis, caused mostly by candida albicans, more rarely by saccharomyces,

candida tropicalis, sporotrichum with or without generalised infection. The most unusual finding was that of KAPOSI and KUNDRAT who at the autopsy of a patient who had died with generalised favus, found point like favus infections of the vesical mucosa. This patient had no genito-urinary symptoms. AUCKLAND and PRESTON although they state that they found fungal elements in the urethral or prostatic secretions or in the urine of 5 % of all their new patients, do not mention whether these patients had or had not any prostate or bladder symptoms, prostatitis or cystitis.

So far only WALDEMAR COUTTS has described a patient with prostatitis and concomitant urethritis, caused by candida albicans, and for this reason this disease has to be considered as a very rare one, or as a disease which is mostly overlooked

We had the opportunity to follow a patient from 1948 till 1953 In 1948 he was a 30 years old white male, who had gonorrhoea in 1945 at that time his left testicle became swollen, painful, he had shakes, chills. He was admitted to hospital

After being discharged he still had some whitish thick urethral secretion mostly in the morning before the first voidance and after each bowel movement. He had some frequency too

He came for examination in 1948 with the same complaints. His general health was good, general examination revealed nothing of interest. The left epididymis was slightly enlarged soft, painless. The left lobe of the prostate was also enlarged, tender infiltrated. There was no urethral discharge. Urinalysis was negative, in the sediment there were a few leucocytes, and a moderate amount of saphrophytic-type bacteria. With massage of the prostate some thick, yellowish, pus-like secretion was obtained which contained numerous pus-cells, gram-positive saprophytes staphylococci and Mycelia and Spores. Culture was also positive, and on SABOURAUD s medium it grew in blackish brown colonies, which became fairly rapidly pleomorphic and colorless

In hanging-drop preparation under the microscope 20–30 by 10–16 micronized elements were seen, round at one end, pin pointlike at the other They were multisectional, and greyish brown in color The fungus was identified as alternaria, very probably either *Alternaria Tenuis* or *Alternaria Brassicella*. This is well known as a parasite and is found on the leaves of the tobacco-plant. It is known also in human pathology as the causative agent of the tropical disease black carate Cutaneous sensitivity tests with

fungus extract were negative. When the patient's blood drawn for sedimentation-rate determination was mixed with the fungus extract in the proportion of 1 12 it gave a sedimentation rate of 9 mm as compared with the normal sedimentation rate of the patient, which was 3 mm. This was so even months after we considered the patient to be cured.

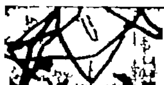


Fig 1 Microscopic picture of the fungus.
Fig 1 Le champignon vu au microscope
Abb 1 Mikroskopisches Bild des Pilzes.



Fig 2 Culture on Sabouraud agar plate
Fig 2 Culture sur milieu de Sabouraud.
Abb 2 Kultur auf Sabouraudscher Agar Platte.

As for treatment he received first sulfonamides, later penicillin following which staphylococci disappeared from the prostate-secretion but both the local symptoms and the fungus findings remained the same. Irrigation with iodine solution was then given, and iodine injections combined with diathermy and prostate-massage. The patient became symptom free in 3 weeks.

He was seen a few years later with the same complaints and was again cleared *in 3 weeks using the same regimen, while in* 1953 he showed up again and the fungus was once more found in his prostate

Summary

It may be stated, that urethritis caused by fungi is a fairly common disease in the male and in many cases of non-gonococcal urethritis proper investigation might reveal a mycotic origin. However mycotic infection of the upper genito-urinary tract is very rare and after COUTTS' case this seems to be the second prostatitis described in the literature. The treatment of these infections is far from being easy

Résumé

D'après l'auteur l'urétrite d'origine fongique est une affection assez répandue chez l'homme, et dans bien des cas d'urétrite non-gonococcique, un examen approprié peut révéler la présence de mycose. Toutefois, l'atteinte mycotique du système génito-urinaire supérieur est très rare et, à côté du cas de COUTTS, ceci semble être le second décrit dans la littérature.

Le traitement de ce genre d'affection est loin d'être facile.

Zusammenfassung

Eine durch Pilze verursachte Urethritis stellt eine ziemlich bekannte Erkrankung des Mannes dar und es mag in vielen Fällen von nicht gonorrhoischer Urethritis durch gründliche Untersuchung eine mycotische Ursache gefunden werden. Die mycotische Infektion der oberen Urogenitalwege ist aber sehr selten und nach COUTTS Fall scheint dies die zweite in der Literatur beschriebene Prostatitis zu sein. Die Behandlung dieser Infektionen ist keineswegs einfach.

Shepard M C Urol Int 9 252–257 (1959)

Division of Bacteriology U S Naval Medical Field Research Laboratory
Camp Lejeune North Carolina

Non Gonococcal Urethritis in the Camp Lejeune Area

Urétrite non gonococcique de la région de Camp Lejeune
Nicht gonorrhoische Urethritis im Gebiet von Camp Lejeune

MAURICE C. SHEPARD

If one were to ask, Is non-gonococcal urethritis, as seen at Camp Lejeune North Carolina, different from non-gonococcal urethritis elsewhere in the world? my answer would be Probably *not* Why then, should I be discussing the disease as seen at Camp Lejeune? The answer lies in the fact that although the *disease itself* is undoubtedly the same our *laboratory findings* in nongonococcal urethritis are different from those obtained by others who have studied this infection

Clinically the cases of non-gonococcal urethritis (NGU) which we see are for the most part *early* cases in the more acute stages of the disease We as others, see our share of chronic NGU inter current NGU reinfection NGU and persistent failures to a wide variety of therapeutic trials and errors. Our cases characteristically present symptoms of moderate mucopurulent urethral discharge accompanied by mild dysuria. Almost without exception, a history of sexual exposure (or exposures) from 2 to 4 weeks prior to onset of symptoms is admitted. Determination of approximate incubation period is complicated by the fact that frequently there have been *several* exposures Almost all of the NGU patients we see are young, healthy sexually active robust U S Marines These military men are subject to training exercises which carry them to various corners of the world Their sexual exposures, therefore are literally world wide in geographical distribution Nevertheless, the clinical and laboratory findings on these men remain essentially the same in our experience

Concerning specific therapy we have found the tetracycline group (oxytetracycline and tetracycline) to be the drug of choice. Our current treatment schedule consists of oral Terramycin or Achromycin, 500 mg every six hours for nine days. Our cure rate is in the neighborhood of 85 / with a single course of treatment With this schedule, we find that the urethral discharge *generally* ceases by the fourth treatment day However withdrawal of the drug at this time, or on the fifth treatment day may be expected to result in a much higher percentage of treatment failures, in our experience.

To date we have studied over 650 patients with diagnoses of primary or recurrent non-gonococcal urethritis. Trichomonas in festation has been encountered in approximately 3 /o of this group mainly in Negro Marines. Treatment of the latter infestations has been fairly satisfactory employing instillations of 1 3000 neutral acriflavine in saline on alternate days for five courses of treatment (PELOUZE)

What are the *laboratory* findings on these NGU patients before treatment? First, let us consider the patient himself, upon whom we perform two direct examinations (1) a fresh wet mount microscopic examination of urethral discharge for detection of *Trichomonas* infestation. This examination is performed immediately at the side of the patient, using the low power followed by the high-dry objec tive (2) paired epithelial scrapings are taken, employing a 3-inch stiff platinum wire inoculating loop. The scrapings are immediately fixed in methyl alcohol for 4 minutes, air dried, and taken to the laboratory for staining One slide is stained 3 hours in 1 50 Giemsa stain, and the other is stained 3 hours in diluted azure-B eosin stain By this procedure, we have been able to demonstrate intracyto-plasmic inclusions in satisfactory preparations from a high propor tion of NGU patients so examined, as we have previously reported (SHEPARD) These inclusions, for the most part, are characteristic for organisms belonging to the pleuropneumonia group In addi tion, we frequently observe other morphological forms of tissue phase elements which we are convinced are tissue phase elements of pleuropneumonia like organisms. Among these are pleomorphic short or elongated forms, and annular (ring) and ear muff forms, as well as multipolar and developmental forms, including open triangles or tri polar structures.

In contrast to the usual *poly*morphic intracytoplasmic inclusions, we frequently observe inclusions of strictly *mono*morphic morphology resembling elementary bodies These coccoid or coccobacillary forms occur mainly as single, discrete elements however paired elements are common and more rarely short chains of from 3 to 5 elements.

Even more striking however is the frequent observation of virus-like aggregates of elementary body like elements within the cytoplasm of epithelial cells from cases of nongonococcal urethritis, as well as large and small inclusions, virus type crescents and cystic inclusions.

I should like to emphasize that, in all of the virus-like intra cytoplasmic inclusions we have observed the elementary body like elements *comprising* these inclusions are consistent in morphology to those of T strain pleuropneumonia like organisms. Further successfully *propagated* T-strain organisms from primary cultures of NGU exudates, when experimentally inoculated into tissue cell cultures (SHEPARD) yield *mono*morphic tissue-phase particles in distinguishable from the monomorphic, coccoid particles seen in stained epithelial scrapings from NGU patients. The picture in the experimentally infected cells is one of minute discrete particles of uniform coccoid morphology and uniform size (330–350 milli microns diameter)

The evidence just presented confirms the observations of earlier workers namely that intracytoplasmic inclusions can be demon strated in epithelial cells scraped from the urethra of NGU patients. Further it indicates that the *poly*morphic elements comprising the inclusions are characteristic in morphology size and staining re action to those of the pleuropneumonia group In addition how ever the evidence suggests that the *mono*morphic inclusions, heretofore considered so characteristic of virus inclusions, may indeed not be due to virus at all even on morphologic grounds alone

So much for what we see in the NGU *patient* examined by direct methods. What do we find when we culture these patients? On selective and specialized culture media designed to isolate a variety of bacteria the usual experience of ourselves and other investigators is the almost constant recovery of *Staphylococci* diphtheroid organisms, *Streptococci* and other organisms both before and after treatment whether the treatment be successful or unsuccessful

With the exception of one organism, the groups to which I refer appear to represent the normal flora of the urethral mucosa. The exception to this observation is an organism designated *Hemophilus vaginalis* proposed by GARDNER AND DUKES (1955) and apparently capable of causing vaginitis in females and urethritis in male contacts. This organism and its L form has also been described by AMIES AND JONES (1957) *Hemophilus vaginalis* has not been en countered (or has been missed) in cases of non-gonococcal urethritis at Camp Lejeune

Cultures for the detection of pleuropneumonia-like organisms (all types) are routinely taken from NGU patients at the same time, and by the same manner as the epithelial scrapings for the detec tion of cytoplasmic inclusions. Material streaked out on culture plates represents material taken by deep epithelial scrapings, and is rich in freshly scraped epithelial cells from the mucous membrane. Culture studies for pleuropneumonia like organisms on over 650 NGU cases have yielded PPL organisms in primary culture in approximately 70%. However from these early cases of NGU we are recovering a *particular type* of PPL organism not previously described, which we have designated a T-strain (SHEPARD) This organism produces, in primary culture, an extremely minute PPLO colony quite unlike the classic type PPLO colony My distinguished colleague from London, Dr KLIENEBERGER, has stated that these do not exist and that they are products of misinterpreta tion. However in all fairness to Dr KLIENEBERGER, it should be stated that if the *agar-fixation technique*, which she first proposed, and uses, is employed for the positive recognition of T-strain colonies in primary cultures, negative findings can be reliably predicted. The explanation for this statement is that T-strain PPL colonies are *imbedded* colonies, and as such, elude detection by agar-fixation methods. The only reliable technique for examination and study of T-strain colonies is the wet-stained agar block method of DIENES.

T colonies of pleuropneumonia-like organisms usually reach maturity in 48 hours in primary culture from cases of nongono-coccal urethritis. One of their distinguishing characteristics is their extremely small size in comparison to the classic-type PPLO colony of comparable age on the same medium. The usual T colony is generally 10 microns plus or minus 4 microns in size, roughly circular irregular in outline, stains blue with DIENES' stain, and grows downward into agar medium, producing an imbedded colony

The true identity of the T colony can only be established with certainty by examination under high magnification. Under such conditions, the characteristic features of T colonies can be easily recognized thus precluding the possibility of confusing T-strain colonies of pleuropneumonia-like organisms with bacterial micro-colonies, cellular debris and artifacts. *T colonies are frequently encountered in tremendous numbers in primary cultures from NGU patients. Although T colonies are often quite generally distributed along the areas of agar inoculation, it is perhaps more usual to find them in close association with deposited epithelial cells and neutrophilic leukocytes. Frequently *multiple* T colonies can be observed developing beneath a single epithelial cell, suggesting their origin from multiple foci of infection within the cytoplasm of the cell. Two additional T colony types are regularly observed in primary cultures and are believed to be culture variants or precursors of the more easily recognized T colony These have been designated the TR (or ramifying) and the TC (cluster) colony forms (SHEPARD) The TR and TC colony forms have only been observed developing beneath deposited cellular material. Recent evidence, which I shall not discuss at this time, indicates that these structures are not artifacts.

I have shown you what we see in the NGU *patient* – both polymorphic and monomorphic intracytoplasmic inclusions in epithelial cells scraped from the mucosa of the anterior urethra. I have also shown you what we see in *primary cultures* in the laboratory from NGU patients – the highly characteristic T colonies of pleuropneumonialike organisms. What are our findings on these NGU patients following successful treatment? Intracytoplasmic inclusions can no longer be demonstrated in scrapings, and post treatment cultures are uniformly negative for T-strain organisms. In instances of obvious treatment failure, epithelial scrapings continue to show inclusions and cultures remain positive for T-strain PPL organisms. In many cases, we have been able to predict failure to treatment on the basis of our laboratory findings, in the face of apparent clinical cure and complete remission of symptoms. It must be admitted that follow up of our cases is poor due to the transient nature of our patients. For our purposes, however this is not of too great im-

---

* Due to shortened time, the following part of this paper was not read at Montreal.

portance, since we are primarily interested in the *etiology* and control of the disease.

In summary I have attempted in this brief time, to show you the picture of nongonococcal urethritis in young men, as we see the disease at Camp Lejeune. But more important, I have attempted to show you in what manner our laboratory findings *differ* from those of others working on non-gonococcal urethritis that, although pleuropneumonialike organisms can be recovered from NGU patients, we are recovering a particular *type* of PPL organism (which we have designated a T-strain) which appears to be closely associated with the disease in approximately 70% of the cases so far studied. We feel that the T-strain pleuropneumonialike organism may have definite etiologic implication in one form of non-gonococcal urethritis. The evidence so far accumulated offers no *proof* of etiology however and a great deal remains to be done.

Summary

Non-gonococcal urethritis, as seen at Camp Lejeune, North Carolina, has been described. From over 650 cases of the disease so far studied, particular type of pleuropneumonia-like organism has been recovered in primary culture from approximately 70%. The organism was designated T-strain pleuropneumonia-like organism. T-strain PPL organism may have definite etiological implication in one form of non-gonococcal urethritis.

Résumé

L auteur tenté en un temps limité de décrire l'urétrite non gonococcique chez l'homme jeune telle qu'il l'a observée au Camp Lejeune. Le plus important est, qu'il tenté de montrer en quoi ses résultats de laboratoire *diffèrent* de ceux des autres auteurs travaillant sur l'urétrite non gonococcique; il montré, que les PPLO («pleuro-pneumonia-like organisms») peuvent être trouvés chez les malades atteints d'urétrite non gonococcique, et qu'il isolé un *type* particulier de PPLO (qu il nommé souche T) semblant être étroitement lié à la maladie, dans 70% des cas étudiés jusqu alors. Il pense que cette souche T de PPLO peut avoir un rôle étiologique défini dans une forme d'urétrite non gonococcique. Jusqu'à présent toutefois il n pas pu établir cette preuve étiologique et beaucoup de travail reste à faire.

Zusammenfassung

Auf Grund von Beobachtungen, die der Autor in Camp Lejeune, North Carolina (USA) gemacht hat, entwirft er ein Bild der nicht gonorrhoischen Urethritis bei jungen Männern. Das Hauptgewicht liegt auf den Resultaten seiner Laborarbeit, die sich von denen anderer Forscher unterscheiden. Während pleuropneumonie-ähnliche Erreger von nicht gonorrhoischen Urethritis-Fällen gewonnen wurden, entdeckte man einen speziellen Typ von pleuropneumonie-ähnlichen Erregern (die der Autor als T-Stamm bezeichnet) welche in etwa 70% der bisher untersuchten Fälle mit der Erkrankung eng zusammenzuhängen scheinen. Es wird angenommen, daß dieser Erreger für eine bestimmte Form der nicht gonorrhoischen Urethritis eine ätiologische Bedeutung hat, doch ist es bisher nicht gelungen, für diese Annahme Beweise zu erbringen.

Medical Research Council Working Party on N. G. U. Whitechapel Clinic, London Hospital, England

The Relationship Between Relapsing Non Gonococcal Urethritis in the Male and Urethral Stricture*

Rapport entre l'urétrite non gonococcique récidivante chez l'homme et le rétrécissement urétral

Die Beziehung zwischen rückfälliger nicht gonorrhoischer Urethritis beim Mann und Urethral-Striktur

JOHN A. H. HANCOCK

The purpose of this paper is to present some observations on the relationship between relapsing non-gonococcal urethritis in the male and stricture of the urethra, as seen in a large venereal disease clinic in which urethroscopy is practised as one of the routine tests of cure.

The Case Material

The majority of the patients attending the Whitechapel Clinic of the London Hospital are British by birth, but in the last 10 years two racial groups, the British West Indians and the Maltese, have become established in the area. Most members of both these groups are reluctant to attend only for examination once their symptoms are relieved, and to these must be added a number of seamen of many different nationalities who can seldom attend for tests of cure in any part of the world.

The period under survey runs from 1st. October 1953 to 30th. September 1956. The case records were sampled by taking in sequence from each quarter of the year the first fifty new patients who attended suffering from non-gonococcal urethritis. Certain records were later rejected because of diagnostic and clerical errors and, in a few instances, when it was proved that the patient had attended twice during this period under different names.

Data from the records of 575 patients are presented. 403 patients suffered from non-gonococcal urethritis only. 172 patients while under observation for non-gonococcal urethritis contracted one or more attacks of gonorrhoea.

The age distribution of these 575 patients is shown in fig. 1. The youngest was aged 16, the eldest 72. 396 (69%) fell into the age group 21–35 years.

---

* This work was carried out under the aegis of the Medical Research Council Working Party on Non-Specific Urethritis, with the aid of a grant from the United States Public Health Service.

In fig. 2 the numbers and the types of infections for which treatment was given at the Whitechapel Clinic, are related to the numbers of the individuals forming the three major racial groups. It will be seen that 318 British patients suffered 533 attacks of non-gonococcal urethritis, and 137 ttacks of gonorrhoea; virtually the same number of attacks of gonorrhoea were contracted by 69 British West Indians. The ratio of the number of patients to attacks of non-gonococcal urethritis is much the same in both groups, approximately 3 5.

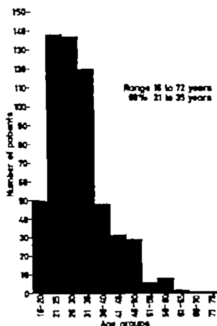


Fig 1 Age distribution of 575 patients suffering from non-gonococcal urethritis.

Fig 1 Répartition par groupes d'âge de 575 cas d'urétrite non gonococcique

Abb. 1 Altersverteilung von 575 Patienten mit nicht gonorrhoischer Urethritis.

The number of infections per individual was counted up to September 30, 1958, to the date of discharge or default, or to the date of the last urethroscopy in those in whom findings at urethroscopy were normal.

It is aimed, as the standard practice, to perform urethroscopy and the passage of curved metal sound on every patient at about the second to the fourth week after the cessation of the urethral discharge. Needless to say this ideal is never realised. However, urethroscopy was performed on at least one occasion on 278 out of 575 patients. (48%) During this period no effort was made to increase the numbers of those undergoing tests of cure.

An attempt was made to classify the behaviour of the patients infections as follows

1 Reinfection was defined as the development of non-gonococcal urethral discharge more than two months after the successful treatment of a previous infection and following fresh sexual exposure. The same criteria for reinfection were applied

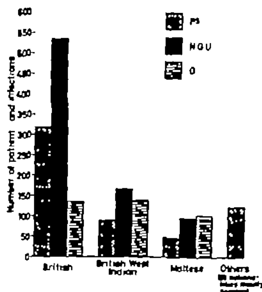


Fig 2. Racial distribution of patients and the numbers and types of infections.

Fig 2. Répartition raciale des patients et du nombre et du type d'infections.

Abb. 2. Rassenverteilung der Patienten sowie Zahlen und Typen der Infektionen.

to those cases in which the second or subsequent attack of non-gonococcal urethritis followed a gonococcal infection.

2. A patient was considered to have had an unsatisfactory response to treatment if, in the absence of sexual re-exposure, his discharge made either no response or only partial response to one or more courses of treatment generally considered effective or if the discharge recurred within two months of apparent cure. For the sake of brevity any one of these three courses so outlined is hereafter termed a "relapse"

3. Cases of doubt, and those in whom an opinion given at the time differed from retrospective judgement, were classed as "relapse/reinfection Patients under observation for non-gonococcal urethritis who repeatedly contracted gonorrhoea, and after each attack developed non-gonococcal urethritis, were also classed in this group.

118 patients defaulted before they could be assessed, the largest group being seamen or transport drivers making only one attendance.

The response to treatment of those remaining and the numbers in each group who were examined with the urethroscope are detailed in table I

Table I

"Cure"*	237	Urethroscopy performed on	146 (62%)
Relapse	76		44 (58%)
Reinfection	95		31 (34%)
Relapse/reinfection	49		35 (71%)
Total	457		276

Includes 24 participating in therapeutic trials who were "treatment failures and who later responded to other therapy

Results

A total of 28 abnormalities of the urethra was found. The nature of these and their relation to the response to treatment of the presenting non-gonococcal urethritis are detailed in table II

Developmental disorders which did not result in stricture of the urethra are excluded

Table II

Urethral Abnormalities Related to Response to Treatment

"Cured"		"Relapse"		"Relapse/Reinfection"		Total
Urethral Stricture	6	Urethral Stricture	5	Urethral Stricture	2	13
Meatal Stenosis	0	Meatal Stenosis	4	Meatal Stenosis	1	5
Soft Infiltration	2	Soft Infiltration	1	Soft Infiltration	0	3
Littritis	3	Littritis	1	Littritis	3	7
Total	11	Total	11	Total	6	28

Littritis also present.

Thirteen of the 276 patients on whom urethroscopy was per formed were found to have a urethral stricture an incidence of 4 7 % Seven patients with urethral stricture and five with meatal stenosis fell into the relapse or "relapse/reinfection groups. The total of the patients in these groups was 125 of whom 79 were exa mined with instruments (urethroscopy following dilatation with straight sounds in those with meatal stenosis) 15% of the patients so examined were found to have abnormalities of the urethra which appeared to influence the course of their urethritis, and with the exception of a patient with balanitis xerotica obliterans, their liability to recurrent attacks of urethritis ceased after adequate dilatation. Symptoms due to urethral narrowing were described by only one patient, and recognised after dilatation by two others.

In the "cured group, soft infiltration was found in one case and littritis in three as symptomless complications of a first attack of non-gonococcal urethritis. None of the patients admitted to a previous history of urethral discharge.

In all other patients with urethral abnormalities, evidence was obtained of previous attacks of gonococcal or non-gonococcal urethritis occurring before the patients came under observation. Of these patients, six with urethral stricture responded to anti biotics and would have been discharged as fit had they not under gone routine tests of cure. Expressed as a proportion of those in the "cured" group on whom urethroscopy was performed, symp-

tomless stricture without influence on the course of the infection was found in 4 1%

The ages of the 28 patients ranged between 19 and 56 years, and 64% were aged between 26 and 40 years. The patients in this group are therefore only slightly older than those in the non-gonococcal urethritis series as a whole However only 13 patients in this group were white, and 15 were coloured, giving a ratio of 3.5 4 compared with 3.5 1 for the whole series.

The literature contains only one report of a series similar to this in material, method of examination, and time of survey Dunlop (1959) reported his findings at urethroscopy in a group of 1244 patients, 40% of whom were examined with instruments. His patients differed in certain respects from those attending the Whitechapel Clinic though the ratio of white patients to coloured patients was 3 4 1 The incidence of urethral stricture in patients presenting with non-gonococcal genital infection was 4 6%

To place the findings at urethroscopy in perspective they are compared in table III with other findings which may have acted as causes of relapse in all the remaining cases in the relapse and "relapse/reinfection" groups.

Table III

Findings in 125 cases of "Relapse and "Relapse/Reinfection NGU

A Urethral Abnormalities		B Only Chronic Prostatitis Found	C Reiter' Disease	D Urinary Tract Disorders		E Investigation Inconclusive
Urethral Stricture	7	46	10	Renal Calculus	1	39
Meatal Stenosis	5	Includes 4 with *Trichomonas Vaginalis* Urethritis		Haematuria, cause unknown	1	Includes 3 with *Trichomonas Vaginalis* Urethritis
Soft Infiltration	1			TB Pyelonephritis Proven	2	
Littritis	4			Presumed	1	
Symptoms of Stricture and poor stream. Defaulted before tests of cure	1	TV found in prostatic fluid in 1		Pyelonephritis	1	24 defaulted tests of cure
				Chronic Cystitis various causes	6	
Totals	18	46	10		12	39

A total of 21 patients in groups B C and D were not examined with instruments.

The Relationship with Trichomonas Vaginalis

In a different study (unpublished) of 66 patients suffering from urethral stricture, it had previously been noted that *Trichomonas vaginalis* was present in either the urethral discharge or the centrifuged deposit of the urine in 27% It had not been possible to calculate the number of patients from whom these cases had been derived because many had been referred from outside sources. However in the present study knowledge of the size of the whole group and the fact that urethroscopy was not performed selectively has made it possible to determine whether such a relationship between urethral stricture and *Trichomonas vaginalis* could have occurred by chance.

In 17 of the 18 cases with either stricture or meatal stenosis (table II) wet films of the urethral discharge were examined for the presence of *Trichomonas vaginalis* and positive results were obtained in 3 (18%) Of the remaining 258 patients on whom urethroscopy was performed, the examination for the presence of *Trichomonas vaginalis* was omitted in 1 and positive results were obtained in 9 (3.5 %) These differing rates of incidence are not significant.

This possible relationship was then explored from the stand point of the incidence of stricture in cases of *Trichomonas vaginalis* urethritis. Working under research conditions in the Whitechapel Clinic, employing wet film examination together with culture in the Feinberg Whittington medium, WHITTINGTON (1957) showed that out of 326 males suffering from non-gonococcal urethritis, *Trichomonas vaginalis* was found in 50 (15.3%) A review was made of the records of these fifty patients together with those of 28 others in whom *Trichomonas vaginalis* was found by the same methods 32 of these were available for urethroscopy and of these 13 (40 6%) were found to have a lesion diminishing the calibre of the urethra. The significance of this finding has not been calculated as there is reason to believe that those examined with instruments were not representative of the whole group in other respects.

The Possible Harmful Effects of the Passage of Instruments

Early Effects. It was formerly the practice to examine all patients for the presence of urethral discharge or pyuria one week after the passage of instruments, in case a recrudescence of infection

had resulted. With the experience of several thousand negative results this practice was given up in 1956.

Late Effects 65 patients in this series (excluding those in table II) were twice examined with the urethroscope and curved sound, 9 were examined three times, 4 four times and 3 five times. The intervals between the first and last examinations varied between two months and three years, being less than one year in 34. Judging the effects of the earlier examinations by the findings in the last, in no case was there evidence of damage to the urethra. In addition, an examination was made of 20 records (taken in sequence from the files) of patients who had twice been examined with instruments at intervals of between 4 and 12 years. In none of these was there evidence of damage to the urethra.

Summary

A review was made of the case records of 575 patients suffering from non-gonococcal urethritis. Urethroscopy as one of the routine tests of cure was carried out in 276 patients. 4.7% of these patients were found to have urethral stricture.

Had urethroscopy been performed only in those patients with symptoms of stricture twelve of the thirteen cases of stricture would have remained undiscovered.

It was considered, on the grounds of improvement after dilatation, that in a group of patients failing to respond to treatment, stricture was the cause in 15%.

The relationship between *Trichomonas vaginalis* and conditions causing narrowing of the urethra is explored.

No evidence was found to show that the passage of instruments as routine test of cure is a harmful procedure.

It seems justifiable to conclude that urethroscopy is still an important procedure in the management of non-gonococcal urethritis.

Résumé

Les observations portant sur 575 malades atteints d'urétrite non gonococcique sont passées en revue. Chez 276 de ces malades l'urétroscopie fut faite en tant qu'essai de routine de la guérison. Une proportion de 4.7% de ces malades présentaient un rétrécissement urétral. Si l'urétroscopie avait été faite que chez les malades présentant des symptomes de rétrécissement celui-ci serait passé inaperçu chez 12 des 13 cas.

On constata sur la base de l'amélioration après dilatation, que dans un groupe de malades ayant résisté au traitement, le rétrécissement en était la cause dans 15% des cas.

La relation entre le *Trichomonas vaginalis* et les circonstances provoquant le rétrécissement de l'urètre est également étudiée dans ce travail.

Il ne fut pas prouvé que l'introduction d'instruments en tant qu'essai de routine de la guérison soit dangereuse.

On est au contraire en droit de penser que l'urétroscopie est encore une technique de valeur au cours du traitement de l'urétrite non-gonococcique.

Zusammenfassung

Es wird eine Übersicht über Krankengeschichten von 575 Patienten mit nicht gonorrhoischer Urethritis gegeben. Urethroskopie wurde als eine der Routine-Untersuchungen bei der Behandlung in 276 Patienten durchgeführt. 4 7 % dieser Patienten hatten eine Urethralstriktur

Wäre die Urethroskopie nur bei den Patienten durchgeführt worden, die Symptome einer Striktur zeigten, so wären 12 von den 13 Strikturfällen nicht entdeckt worden.

Es wurde auf Grund der Besserung nach Dilatation angenommen, daß bei einer Gruppe von Patienten, die auf die Behandlung nicht ansprachen, in 15 % eine Striktur die Ursache dafür war. Die Beziehung zwischen *Trichomonas vaginalis* und Veränderungen, die zu einer Einengung der Urethra führen, wird erklärt.

Es ergab sich kein Hinweis dafür, daß die Einbringung von Instrumenten als Routinetest der Behandlung ein schädliches Vorgehen darstellt.

Es scheint im Gegenteil erwiesen, daß die Urethroskopie weiterhin eine wichtige Untersuchungsmethode bei der Behandlung der nicht gonorrhoischen Urethritis ist.

Röckl, H. and Naumann, Th.: Urol. Int. 8: 266–274 (1959)

From the Dermatology Clinic and Policlinic, University of Munich, Germany
(Director: Prof. Dr. A. Marchionini)

The Influence of Bacteria, PPLO, Cysticetes and Trichomonas in the Genital Tract on Non Gonococcal Urethritis

L'influence des bactéries, des PPLO, des cysticètes et de trichomonas dans l'appareil génital sur l'urétrite non gonococcique

Der Einfluß von Bakterien, PPLO, Cysticetes-Organismen und Trichomonaden des Genital-Traktes auf die nicht gonorrhoische Urethritis

H. Röckl and Th. Naumann

Contrary to gonorrhea, the number of cases showing non gonococcal inflammation of the male urethra had considerably increased during early post-war years in Munich, but went remarkably down during the last years (fig. 1). In 1952, 1953 and 1954 the number amounted to an annual average of 120 cases treated for non-gonococcal urethritis at the Munich University Clinic of Dermatology, whereas from 1955 to 1958 an approximate average of only 70 cases had been under treatment. We do not know however, to which fact this decrease of frequency can be attributed.

Non-gonococcal urethritis does certainly not have a clearly determinable etiology. The symptomatic diagnosis of urethral secretion of varying intensity covers quite a series of causes of primary, secondary, systemic or local nature, the determination and differentiation of which is often very difficult.

The experiences made by us during the last years concerning the therapy of urethral disease have demonstrated that antibiotics, no matter which, did not lead to the effect desired. In our mind, this failure is due to the fact that too little consideration had been given to the various possible causes of the disease and that it had been considered as an exclusively bacterial infection.

Table I

The following forms of non-gonococcal urethritis, partly of primary partly of secondary nature, are discerned.

A. Primary non-gonococcal urethritis.
  1. Traumatic urethritis (also known as post-gonorrheal urethritis)
  2. Infectious urethritis
) Bacteria/Bacilli.
    b) Fungi/Yeasts.
) Pleuropneumonia-like Organisms (PPLO).
    d) Trichomonas.
  3. Allergic urethritis.
  4 Reiter's disease.

B. Secondary non-gonococcal urethritis.
  1 Urethritis occurring in combination with other diseases of the urethra (papilloma, herpes simplex, varices of the urethra)
  2. Urethritis in combination with prostatitis.

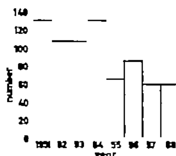


Fig 1 Number of patients with non-gonococcal urethritis from 1951 to 1958 (total number 652)

Fig 1 Nombre de cas d'urétrite non gonococcique de 1951 à 1958 (au total 652)

Abb. 1 Zahl der Patienten mit nicht gonorrhoischer Urethritis von 1951 1958 (insgesamt 652).

1 Bacteria

The urethral secretion of 115 healthy persons and 652 patients with non-gonococcal urethritis has been examined by microscopic and cultural means to draw a parallel between the bacterial flora of a normal urethra and that of an urethra infected with non-gonococcal urethritis (table II)

There were no bacterial findings in 2 6% of the healthy persons, and in 5 1% of the diseased persons. No difference in the frequency of micrococcus pyogenes var albus and only a slight difference in frequency of micrococcus pygenes var aureus had been observed in both groups. It is a remarkable fact that hemolyzing streptococci could be cultivated also from the healthy

Table II

Bacterial flora of the male urethra in 115 healthy persons and 632 patients with non-gonococcal urethritis.

	Total	No bacterial growth %	M. albus %	M. aureus %	Streptococcus β-hemolytic %	Streptococcus Non hemolytic %	Streptococcus α-hemolytic %	Enterococcus %
healthy persons 1952	115	2,6	40	39	8	7	5	—
patients 1952–1958	632	5,1	36	57	4 4	12	13	2,0

	Total	G. tetragena %	Neisseria %	E. coli %	Prot. vulg %	Ps. aeruginosa %	Gram + Short rods %	Trichomonas %
healthy persons 1952	115	2	1	—	10	—	41	—
patients 1952 1958	632	1 7	0 7	6	1	0,6	43	8

urethra, *even without the presence of subjective or objective* inflammation There was a significant difference in frequency of nonhemolyzing streptococcus viridans and particularly of enterococcus. Sarcinae gram-negative diplococci Proteus vulgaris, and the very frequently cultivable gram-positive rods, which formerly were believed to justify the term rod type" urethritis but more likely are smegmatic bacteria and probably do not have any significance with regard to the genesis of non-gonococcal urethritis We have never succeeded in cultivating E. coli and Pseudomonas pyocyanea in the healthy urethra. Their occurrence, especially in pure culture, in cases of non-gonococcal urethritis is therefore likely to be of particular importance.

Our bacterial studies have demonstrated that some bacteria occur with constant frequency in healthy as well as in ill persons. We therefore believe that an exclusively bacterial non-gonococcal urethritis cannot be considered but in cases where pure cultures of micrococcus pyogenes var aureus perhaps of streptococci, enterococci, E. coli and Pseudomonas pyocyanea are encountered or otherwise, if bacteria, normally not occurring in the urethra, can be cultivated from the secretion. Dissociated staphylococci or gram positive rods do not necessarily prove the presence of a causative infection. We do however, not completely deny that bacteria may be able to produce non-gonococcal urethritis, we only want to state that a bacterial genesis of this disease does not play such an important part as usually has been ascribed to it.

2 *Pleuropneumonia-like Organisms (PPLO)*

There has not yet been found a satisfactory answer to the problem largely discussed during the past years, whether non-gonococcal urethritis might be caused by PPLO There are many conflicting opinions on the subject. Some authors generally deny any pathogenicity of PPLO others attribute to them an obligatory pathogenic effect, and another group of authors holds the opinion, that PPLO and possibly only certain strains of PPLO might be able under certain conditions, to provoke catarrhal inflammation of the genital tract.

We studied a total of 443 patients, among them 277 men, 129 women, and 37 children in order to investigate the presence of PPLO in the genitourinary tract. For the cultivation of the organisms serum agar plates were used. Investigations were carried out on 115 healthy men without urethritis and 162 patients suffering from diseases of the genitourinary tract. The percentage difference of positive PPLO determinations between healthy men and those with non-gonococcal urethritis is not significant (tab. III)

Table III

Number of positive PPLO-cultures in healthy men and in patients with urethritis and prostatitis

Number of men	Disease	Positive PPLO-cultures in total of	PPLO determinations in %
115	healthy (without urethritis)	22	19.1
120	non-gonococcal urethritis	32	27
20	chronic prostatitis	3	15
22	gonorrhea	1	4,5

In women PPLO can be isolated much more frequently from the genitourinary tract than in men (table IV)

Table IV

Number of positive PPLO-cultures in healthy women and in female patients with gonorrhea

Number of women	Disease	Positive PPLO-cultures in total of	PPLO determinations in %
117	healthy	73	62
12	gonorrhea	9	75

In 73 (62%) out of 117 'healthy' women PPLO were found in the cervical secretion. 9 out of 22 female patients with gonorrhea had PPLO in the cervical secretion and among a total of 31 prostitutes examined, 23 (74%) were found to have PPLO in the cervical secretion.

Even among 31 children *not having diseases of the genitourinary tract* (urethra and vagina) PPLO were found in 4 cases and among 6 girls having vulvovaginitis PPLO could be found in one case (tab. V)

These clinical studies yielded the following results

5 cases of non-gonococcal urethritis were observed in a group of men, from whom neither bacteria nor PPLO could be isolated. In another case of urethritis, without any bacteria present, a great number of PPLO were found. In 6 men also PPLO could be demonstrated apart from trichomonas.

Table V

Number of positive PPLO-cultures in healthy children and in children with non-gonococcal vulvovaginitis

Number of children (boys and girls)	Disease	Positive PPLO-cultures in total of	PPLO determinations in %
31	*healthy*	*4*	*12.9*
6 (girls)	non-gonococcal vulvovaginitis	1	17

From 31 prostitutes examined 76 % had PPLO as well as trichomonas. 16.2% of the 117 women under study showed the simultaneous presence of PPLO and trichomonas in the cervical and vaginal secretion. In 4 female patients the presence of PPLO trichomonas and gonococci could be observed. The relatively frequent occurrence of PPLO in the female genitourinary tract seems to indicate that these organisms are probably harmless saprophytes that may be classified among the "regular" flora of the genitourinary tract of humans.

This opinion seems to be corroborated by the fact that PPLO without causing any symptoms, occur in the healthy urethra of the male and that these organisms could be found even in the urethra or the vagina of 4 healthy children under 10 years of age.

Another fact indicating that PPLO are probably harmless saprophytes of the genitourinary tract, was found out by the therapeutic measures applied by us. In one case of non-gonococcal

urethritis, in which no bacteria but many PPLO were found, orally given tetracycline did perfectly remove the PPLO but could not suppress the urethritic symptoms. Following peroral administration of tetracycline temporary improvement has been obtained in a group of patients having PPLO and bacteria in the urethral secretion. After some days, however urethral discharge occurred anew with equal intensity but this time without a positive PPLO determination.

The high rate of PPLO findings occurring in prostitutes suggests that social and sexual-sanitary conditions may play a part in the acquisition of PPLO The risk of infection is likely to be increased by frequently changing sexual intercourse.

We have attempted above to give an answer to the question of pathogenicity of PPLO from the clinical-bacteriological standpoint and have found out that genitourinary PPLO in humans probably do not exert any pathogenic activity

In the second place we tried to find out whether the pathogenicity of PPLO can be explained by their morphological properties, their growth conditions on culture media, their conditions of multiplication in animals or otherwise by their antigenic properties.

Morphologically and microbiologically the PPLO strains isolated by us, corresponded perfectly to those which had been isolated from humans by many other investigators. The majority of the organisms grown by us showed diameters ranging between 200 and 500 mμ, and only a few were smaller or considerably larger Following the exposure to the vapors of heavy metals under an angle of 15 the *smaller organisms with a diameter up to 350 mμ* showed a snowball-like structure. A good survey of the structure of PPLO colonies is furnished by electron microscope photographs of ultra-thin sections which may be prepared from the serum agar culture media following osmium fixation and embedding in methacrylate by means of the ultramicrotome.

It is known that organisms showing a similar or equal structural principle may be extremely pathogenic for certain animals.

In order to study the host spectrum of the PPLO strains isolated from humans, we inoculated not only white mice and other rodents, but also egg cultures by means of the chorionallantoic technique. Following inoculation of the PPLO into the chorionallantoic membrane (CAM) only about 45% of the inoculated eggs showed a demonstrable multiplication of organisms, and a

more pronounced growth was observed only in 13% Conditions of multiplication of the PPLO in the CAM could, however be considerably improved, when PPLO and ectromelia virus were simultaneously inoculated.

In these cases growth of egg cultures could be observed in 36% and a more pronounced growth in 77% The growth promotion of PPLO in the incubated egg is however not a specific property of the ectromelia virus. The same effect may be produced also by viruses of the pock group, e.g variola vaccine, neurovaccine and rabbit myxoma virus. The increase in the multiplication rate of PPLO by a symbiosis-like process is rather contradictory to the acceptance of a stronger primary virulence of the organisms.

In a number of men and women, in whom we could demonstrate PPLO we performed complement fixation-reactions with the blood serum and a PPLO-antigen. Up to now we have not found any clue to the development of specific antibodies. Summarizing the results of our clinical and therapeutic studies, we can say that there is very much in support of the opinion tending to consider PPLO as harmless saprophytes of the human genitourinary tract. It is at any rate a very interesting fact that PPLO are among those microorganisms which can be harbored by humans without causing any pathogenic effect whereas they are likely to produce serious diseases in animals.

3 Cysticetes

Non-gonococcal urethritis in rare cases may be produced by the virus of inclusion conjunctivitis, which is known as para trachoma virus (Chlamydozoon oculogenitale) This virus belongs to the so-called large vesicular viruses (cysticetes or chlamydozoaceae [chlamydozoans]) and is related to the microorganisms of the Rickettsial group There is no doubt that the inclusion blenorrhea (inclusion conjunctivitis, cervicitis, urethritis, swimming pool [epidemic] conjunctivitis, ophthalmia neonatorum) represents a venereal disease, at least as far as the mode of infection effective in the male and in the new-born is concerned. The virus is demonstrable in cervical smear preparations of mothers, whose newborn children are infected with inclusion blenorrhea.

Large basophilic cytoplasmic inclusion organisms having a strong resemblance with the trachomatous inclusion bodies, are

encountered in the urethral epithelium. In general the inclusion urethritis of the male takes a chronic course, lasting in most cases for several months. Paratrachoma is primarily an infection of the female genital tract. From there, following sexual intercourse the causative microorganism gets into the male urethra on the one hand, and is transmitted to the conjunctiva of the new born during passage through the maternal genital tract on the other

4 Trichomonas

There is no doubt nowadays that there is a specific inflammation of both the male and female genitourinary tract, which is produced by Trichomonas urogenitalis and that those protozoic organisms exert an obligatory pathogenic effect in the human genitourinary tract. Trichomonal urethritis is not rarely observed in the male and there is no doubt that sexual intercourse plays a decisive part in the transmission of the causative microorganisms.



Fig 2. Percentage of trichomoniasis in male and female patients from 1952 to 1958

Fig. 2. Pourcentage de trichomonase chez les patients masculins et féminins de 1952 à 1958.

Abb. 2. Prozentsatz der Trichomonadenerkrankung bei männlichen und weiblichen Patienten von 1952 1958.

Since 1952 we have been able to demonstrate Trichomonas urogenitalis in the secretion to an average of 8% among all 652 cases of non-gonococcal urethritis examined. Fig 2 shows the quota of positive cases falling to each year

In 1953 the highest quota amounting to 13 % and in 1956 the lowest with 4.3 % was registered. Furthermore from fig 2 the striking percentage of trichomonal infection in women can be seen. This infection has mostly been observed in women that have been examined for an acute or chronic fluor or gonorrhea. The striking difference in the rate of infections between men and women seems

to suggest that the urethra of the male does not offer favorable living conditions for the formation of colonies and the multiplication of Trichomonas urogenitalis. Contrary to gonorrhea not every contact with a woman infected with trichomonas provokes an infection of the male urethra. A great importance must be ascribed to the urine flow which constantly purifies the urethral tract in a mechanical way at least in the initial state as long as no massive multiplication of trichomonas has occurred in the mucosal wrinkles not contacted by the urine flow

Summary

1 The male non-gonococcal urethritis *produced exclusively by bacterial microorganisms*, does not occur with such frequency as has been generally supposed formerly The presence of bacteria in the secretion does not unconditionally prove their obligatory pathogenic activity considering that also in the majority of healthy males various bacterial organisms are found, differing in number from one case to another

2. PPLO occurring in the human genitourinary tract, may in our opinion be considered as harmless saprophytes.

3. Cysticetes are very rarely encountered in the genitourinary tract, but apparently are of an obligatory pathogenic nature.

4. Trichomonas are obligatory pathogenic as soon as they have settled and multiplied in the male urethra.

Résumé

1 L'urétrite non-gonococcique de l'homme d *origine strictement bactérienne* est pas aussi fréquente qu on le pensait généralement autrefois. La présence de bactéries dans les sécrétions n'implique pas forcément leur activité pathogène, si l'on considère que chez la majorité des hommes sains divers organismes bactériens sont présents, en nombre d'ailleurs différent d'un cas à l'autre.

2. Les PPLO du système génito-urinaire peuvent à notre avis être considérés comme des saprophytes inoffensifs.

3. Les cysticètes sont très rarement observés dans le système génito-urinaire, mais, semble-t-il, sont de nature obligatoirement pathogène.

4 Le trichomonas est un pathogène obligatoire dès qu'il est installé et se multiplie dans l'urètre mâle.

Zusammenfassung

Die männliche nicht gonorrhoische Urethritis, ausschließlich von bakteriellen Mikroorganismen hervorgerufen, tritt nicht mit der Häufigkeit auf, wie früher allgemein angenommen wurde. Die Anwesenheit von Bakterien im Sekret bedeutet nicht unbedingt ihre obligate pathogene Aktivität. Es werden nämlich auch bei der Mehrzahl gesunder Männer verschiedene Bakterien gefunden, unterschiedlich nach Zahl von einem Fall zum anderen.

2. PPLO die im menschlichen Urogenitaltrakt auftreten, können nach unserer Meinung als harmlose Saprophyten angesehen werden.

3 Cysticeten werden sehr selten im Urogenitaltrakt angetroffen, sind aber anscheinend von obligat pathogener Natur

4 *Trichomonaden* sind obligat pathogen, sobald sie sich in der männlichen Harnröhre einfinden und vermehren.

Grimble A. S.: Urol. int. 9 275—279 (1959)

Guy's Hospital, London, England

Aetiology of Non-Specific Urethritis
Further Observations on Pleuropneumonia Infection in the Lower Genito-Urinary Tracts of Men and Women

L'étiologie de l'urétrite non spécifique. L'infection pleuro-pneumonial du tractus génito-urinaire inférieur de l'homme et de la femme

Die Ätiologie der nicht spezifischen Urethritis. Weitere Beobachtungen über die Pleuropneumonie-Infektion im unteren Urogenitaltrakt des Mannes und der Frau

A. S. Grimble

The following remarks are based on a study of 608 patients of which 134 were found to harbour the PPLO in their lower genito-urinary tracts.

Excellent papers on the subject have been published Nicol and Edward 1953 Freundt 1956 Kleineberger, 1959 and by Shepard 1957 and 1959

Published work on inclusion urethritis of recent origin is more scarce and includes that of Johnston and Williams, 1945 and 1946 Willcox and Findlay 1953 and Siboulet 1955

The frequency with which the PPLO is found in the lower genito-urinary tract of men and women can be seen from the following tables, and the present findings agree closely with those of other workers.

Table I
Frequency of PPLO in the urethra of men (figures in percentages)

	NSU	Gc	controls
Kleineberger	26	48	2
Edward	28	11	13
Freundt	30–50	34	54
(Guy's series)	23	17	13

The position in men appears to be that the PPLO occurs in rather less than a third of cases of NSU It occurs more frequently

than in cases of inflammation due to infection with the gonococcus, and according to several workers more frequently than in controls. The suject of controls in this context is troublesome and one has not time to discuss it here. Our controls were patients without signs of urethritis, although some may have had symptoms. The figure for these you will notice agrees with that for Edward's random selected group of London policemen.

Table II

Frequency of PPLO in the genital tract of women (figures in percentages)

	cervicitis-vaginitis	Gc	gynae	controls
Kleineberger	50–80 circa	90 circa	20	0
Edward	49–82	90	—	23
(Guy's series)	61	74	6	0

Note Trichomonas was absent from the gynaecological patients who did not harbour the PPLO

The next table demonstrated the position with respect to women. The figures from KLEINEBERGER'S paper cannot accurately be transposed, but nevertheless there is again a fairly uniform picture. The PPLO appears to be commoner in the lower genito-urinary tract of these women than is the trichomonas. It is very uncommon in our experience to find the PPLO in a normally healthy person. One such was a young girl who had been living with a very charming Frenchman for three months and whose symptoms were chiefly those of anxiety The PPLO soon disappeared from the genital tract after the young lady completed her finishing school training in Paris. This case was an exception. As will be noted from the table the PPLO was not found in controls, who were women in the gynaecological wards of middle age and above. The same group of patients appears under "gynae patients" in the table to show what happens when the women under thirty years of age in the gynaecological ward are included amongst them.

Table III

Results in 101 consecutive women patients in the department at Guy's

		accompanied by PPLO (figures in %)	TV (figures in %)
PPLO	in 61 patients	—	30
trichomonas	in 30 patients	74	—
monilia	in 3 patients	—	—
gonorrhoea	in 19 patients	74	37

Table III demonstrates how certain organisms were distributed in a hundred consecutive women patients.

The sera from patients were tested by complement fixation technique for antibodies to the PPLO. Except in the cases of certain women and a very few men titres in the positive tests were extremely low. Furthermore they did not relate very closely to the immediate clinical state of the patient.

Of 376 tests on individual patients 64 were positive, or just under 20%. In 10 men with NSU 12.3% were positive as compared with a random male patient rate of 11.6%. In 58 consequetive women 27.6% were positive as compared with 12.5% in the gynaecological patients.

Table IV

Comparison of PPLO culture and PPLO complement fixation test results in 26 women attending the department at Guy's (bracketted figures are those from CARD's paper)

complement fixation test	culture pos.	culture neg.
pos.	4 (9)	5 (5)
neg.	8 (11)	9 (16)

These rather disappointing results reflect those of CARD (1959) and the table of some women patients who were tested at the time of first attendance and who had cultures taken bears this out. The bracketted figures are taken from CARD's paper for comparison.

The following table (V) was compiled in order to discover whether there were other factors of an infective nature present at the same time as the PPLO and to relate the presence or absence of the PPLO with the occurrence of epithelial inclusion.

Table V

Results in 108 consecutive cases of NSU attending the department at Guy's

PPLO	in 26	bacteria	3
		virus	4
		NSU+Gc	3
bacteria	in 10		
virus	in 18		
NSU+Gc	in 7		

The trichomonas unfortunately had to be left out of the study owing to pressure of work and our inability to find this organism as frequently as several of our English colleagues are able to do. Small numbers of bacteria in a smear do not constitute a bacterial

urethritis it depends very much on how the smear is taken. This table does indicate that the infection causes or part causes of NSU *occur more frequently alone than in combination.*

The colour photomicrographs are of virus inclusions which we believe are the same organism which has recently been grown, JONES, COLLIER AND SMITH (1959) in 7 day yolk-sac embryos.

155 cases of NSU were examined for inclusions and in 25 were there bodies found, or 16% In many cases the smears were considered unsatisfactory These epithelial inclusions are not very difficult to detect when the material and the staining with Giemsa stain are satisfactory This is not always easy to achieve and seems to me often to be a matter of luck.

WILLIAMS (1946) found them in 23 6% and decided that they were relatively common. SIBOULET (1955) found them in about 3% but WILLCOX and FINDLAY did not appear to have any confidence in their findings. From the previous table it will have been noted that inclusion bodies do not regularly coincide with the appearance of PPLO in culture, and the two are distinct.

The clinical picture in cases of inclusion urethritis moreover is relatively constant in our experience, more uniform than is the picture when PPLO is present in the secretion.

What therefore are we to make of these facts? Firstly that the PPLO which may occur at times on a healthy urethral mucus membrane, is present with greater frequency where there is inflammation and where that inflammation in men is due to NSU Several years ago DUREL and SIBOULET made the cogent remark that a large proportion of these cases of NSU were to be classified as unimportant discharges. I believe their remark holds the germ of the aetiology of NSU which in essence is as the older term states non-specific' In fact I believe that the most important early factors in this type of urethritis are non infective in most cases, but that most cases have an infective factor or factors as the last table demonstrated. By this of course I do not wish to imply that NSU is either non venereal or of any less importance to us as a condition. There are other facts which might support this hypothesis, such as the not infrequent appearance of NSU where a sheath or condom has been used, and the response of the urethritis to local hydrocortisone (principally symptomatic) and the lack of flare up" following its removal which Dr CSONKA and I noted in passing a few years ago.

I think that we should pay greater attention to anatomical and physiological alternations which occur in the sexual apparatus during sexual intercourse, and bear in mind the excessive use to which it is sometimes put in the case of Homo Sapiens. This together with the secretions of the genital tract I believe are powerful factors cooperating with infective ones which result in NSU

Summary

From evidence obtained that the pleuro-pneumonia-like organisms occur more frequently in the presence of inflammation in the lower genito-urinary tract of man and woman than in its absence, and that the presence of the pleuro-pneumonia-like organisms in non-specific urethritis does not occur to any large extent with the presence of bacterial urethritis or virus inclusion urethritis, it is suggested that in the causation of non-specific urethritis there are firstly non-specific factors in operation. I most cases infective factors are also present. These factors are related t the presence of bacteria, trichomonas vaginalis, pleuro-pneumonia-like organisms, or the virus of virus inclusion urethritis. The material consisted of 608 cases, of whom 134 harboured pleuro-pneumonia-like organisms.

Résumé

Etant donné qu il été prouvé que les organismes PPLO, se trouvent plus fréquemment dans le système génito-urinaire inférieur de l'homme et de la femme lorsqu il existe une inflammation que lorsqu il en existe pas, et tenant compte du fait que la présence des PPLO dans l'urétrite non spécifique ne se retrouve pas fréquemment dans l'urétrite bactérienne ou dans l'urétrite virale, l' uteur estime que la cause de l'urétrite non spécifique réside principalement dans des facteurs non spécifiques. Dans la plupart des cas, des facteurs infectieux sont également présents. Ces facteurs sont en rapport avec l'existence de bactéries, trichomonas, PPLO ou virus dans le cas des urétrites à inclusion de virus Les observations ont été faites sur 608 cas don 134 étaien porteurs de PPLO

Zusammenfassung

Aus der Tatsache, daß die pleuropneumonie-ähnlichen Erreger häufiger bei Bestehen einer Entzündung des unteren Urogenitaltraktes bei Mann und Frau als bei deren Fehlen auftreten, und daß diese Erreger sich in größerem Ausmaß bei Bestehen von bakterieller oder Virus-Urethritis festgestellt wurden, wird geschlossen, daß für das Auftreten von nicht spezifischer Urethritis vor allem nicht spezifische Faktoren verantwortlich sind In den meisten Fällen spielen auch infektiöse F ktoren eine Rolle, die mit der Anwesenheit von Bakterien, Trichomonas vaginalis, pleuropneumonie-ähnlichen Erregern oder dem Virus der Virus-Urethritis in Verbindung stehen.

Das Krankenmaterial bestand aus 608 Fällen in 134 wurden pleuropneumonie-ähnliche Erreger gefunden

[illegible] 7? Urol. int. ? 280–282 (19??)

From the Dermatology Clinic and Policlinic, University of Munich, Germany
(Director Prof. Dr. A. Marchionini)

Intraurethral Herpes simplex

L'herpès intra-urétral
Intraurethraler Herpes simplex

Th. Nasemann

Among the non-gonococcal urethrites there are a number of cases which are caused by viruses, most frequently by the Chlamydozoon oculo-genitale. But also zoster, for instance in the area of the urinary bladder, may result in an involvement of the urethra. This may lead to urinary retention, and occasionally also to urethritis associated with discharge. Furthermore, the herpes simplex virus may invade the urethra – primarily in the anterior portion and in the fossa navicularis urethrae.

In 1876 Diday and Doyon were the first authors who pointed out the herpetic urethritis. Corresponding communications appeared later by Bettmann (1902), Callomon (1924), Durand and Deleuil (1931), Scherber (1935), Coutts (1948), Harkness (1950) as well as Esteves and Pinto (1952). The latter succeeded in isolating the herpes simplex virus – in a microbiologically perfect manner – from the urethral secretion of a 27 year-old man showing an abacterial urethritis, on the chorionallantoic membrane of incubated hen eggs, and in carrying on cultivation of the virus in successive passages.

In August of this year we saw a case of intraurethral herpes simplex in a male adult. Therefore allow me to make some remarks on this disease. *Herpetic urethritis may develop after sexual contact* with a partner who at the time of intercourse was affected with a herpes infection (Herpes progenitalis). The possibility of a herpetic

urethritis will be taken into consideration when grouped herpetic blisters are seen around the external urethral orifice and the accompanying urethritis fails to heal after administration of sulfonamides and antibiotics. The herpes efflorescences in the urethra can be determined by means of urethroscopy. From the urethral

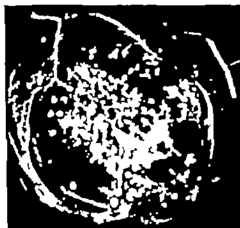


Fig. 1. Chorionallantoic membrane inoculated with herpes simplex virus. Many virus colonies.

Fig. 1. Membrane chorio-allantoïque inoculée avec le virus herpétique. Nombreuses colonies de virus.

Abb. 1. Chorionallantois-Membran inokuliert mit Herpes simplex-Virus. Viele Viruskolonien.



Fig. 2. Smear preparation from the discharge of our patient. Multinuclear giant cell, an indication which points to herpetic infection.

Fig. 2. Frottis de l'écoulement de notre patient. Cellules géantes polynucléées, signe indiquant une infection herpétique.

Abb. 2. Ausstrich von der Absonderung unseres Patienten. Multinucleare Riesenzelle die auf eine Herpes-Infektion hinweist.

secretion the herpes virus can be isolated both by means of the egg-culture (fig 1) and the experimental keratitis according to GRÜTER, on the rabbit and by means of inoculation of tissue cultures In the urethral secretion occasional multinuclear epithelial giant cells can be found by means of the GIEMSA stain, an indication which points to a herpetic infection (fig 2)



Fig 3. Epithelial cell from the urethra with vacuole containing 10 leukocytes
Fig 3. Cellules épithéliales provenant de l'urètre avec une vacuole renfermant 10 leucocytes
Abb 3 Epithelzelle aus der Urethra mit einer Vacuole, die 10 Leukocyten enthält.

In conclusion allow me to ask one question. In one case of non-gonococcal urethritis we found in the smear which had been stained according to the GIEMSA method vacuoles in numerous epithelial cells of the urethra, containing several in part up to 10 leukocytes (fig 3) We would be grateful to hear whether you have been able to make similar observations, and can furnish an explanation on this fact.

Summary

One case of intraurethral herpes simplex is described. From the urethral secretion the herpes virus could be isolated

Résumé

L cas d'herpès intra-urétral est décrit Le virus herpétique pu être isolé de la secrétion urétrale

Zusammenfassung

Beschreibung eines Falles von intraurethralem Herpes simplex Aus der Harnröhrenabsonderung konnte das Herpes-Virus isoliert werden

Saint Martin M Desranleau J M et Sylvestre L. Biol. méd. [illegible] (1959)

Technique courante pour l'isolement de PPLO dans le tractus uro génital

Present Technique for the Isolation of PPLO in the Urogenital Tract
Gebräuchliches Verfahren zur Isolierung der pleuropneumonie-ähnlichen Organismen im Urogenitaltrakt

MAURICE SAINT MARTIN * J M DESRANLEAU **
ET LUCIEN SYLVESTRE *** Montréal, Canada

C'est en 1898 que NOCARD et ses collaborateurs réussirent à cultiver l agent de la péripneumonie des bovidés. A l époque ce germe fut l objet d un intérêt remarquable vu ses caractères microscopiques et culturaux différents de ceux des microorganismes alors connus. Il se rapprochait des virus étant ultrafiltrable et invisible dans les tissus ou exsudats inflammatoires. Cependant, il appartenait au monde des bactéries étant capable de se multiplier *sur des milieux inanimés* Sa croissance *sur milieux solides* enrichis donnaient des micro-colonies enchassées dans la gélose. Fait singulier l observation de frottis colorés préparés à partir du raclage de ces mêmes colonies ne permettait pas de déceler des organismes bien définis Il devint bientôt évident que ces germes contrairement aux bactéries ordinaires, ne possédant pas de membrane cellulaire rigide, voyaient leur morphologie détruite par distorsion lors de la préparation des frottis. Des techniques appropriées permirent de distinguer dans les cultures, des éléments granuleux ou filamenteux donnant souvent naissance par gonfle

* Bactériologiste, Hôtel-Dieu, Montréal.
** Bactériologiste en chef, Division des Laboratoires, Ministère de la Santé de la Province de Québec Montréal.
*** Chef, Service de Vénéréologie, Hôpital Notre-Dame Montréal.

Un rapport négatif n'est donné que le 6e jour après un dernier examen. Nous abordons maintenant la partie décisive du diagnostic des PPLO c'est-à-dire la reconnaissance exacte de leurs colonies. A cet effect, deux techniques sont utilisées selon certaines éventualités. Sachant que le diamètre des colonies varie de 10 à 500 micra, l'observateur averti pourra facilement reconnaître au microscope une colonie bien isolée de moyen ou grand diamètre par son aspect d'œuf frit, sa poussée dans la gélose, son centre dense et sa périphérie plus claire. Cependant s'il y a doute sur l'identité des colonies soit qu'elles ne se présentent que sous forme de microcolonies, soit que la poussée des autres bactéries soit trop abondante, il devra recourir à la méthode de coloration sur gélose de Dienes.

Le colorant a la formule suivante 2 5 g de bleu de méthylène 1,25 g d'Azur LL, 10 g de maltose, et 0,25 g de Na_2CO_3 dans 100 ml d'eau distillée auxquels on ajoute 0 2% d'acide benzoïque. *A l'aide d'une tige montée cette solution est appliquée à des la*melles de verre. Cette lamelle est ensuite coupée en 4 carrés égaux avec un crayon à diamant. La surface colorée est appuyée directement sur une colonie présente dans la boîte de Petri. Après quelques minutes de contact on examine directement au microscope, boîte renversée. Pour les préparations réussies, les colonies microbiennes sont bleu foncé et la gélose bleu pâle.

Si l'on désire obtenir une culture pure deux techniques peuvent être utilisées. La première consiste à découper un bloc de gélose contenant la colonie et à la transporter sur une nouvelle gélose en ayant soin d'en frotter la surface. L'alternative est d'ensemencer avec le bloc de gélose un milieu d'enrichissement préparé comme suit

)	Bouillon d'enrichissement Bacto PPLO	21 gm.
	Eau distillée	1000 ml.
b)	Stériliser 15 minutes à 15 livres.	
)	Ajouter 2,85 ml de la solution de tellurite Bacto-Chapman 25 de liquide d'ascite Bacto	

Après une période d'incubation de 24 à 48 heures à 37 C, quelques gouttes de bouillon sont ensemencées par épuisement sur une gélose PPLO qui est incubée durant 2 à 3 jours jusqu'à l'apparition de colonies.

Résumé

U diagnostic positif de PPLO doit s'appuyer sur les critères suivants:

1 Nécessité d'un milieu riche en protéines naturelles.

2° Morphologie typique des colonies.

) Poussée tri-dimensionnelle, pénétrant dans la gélose.

b) Aspect d'œuf frit.

) Centre dense formé d éléments polymorphes à structure non définie.

d) Zone périphérique plus claire formée d'éléments ronds denses se transformant en cercles vides claires, en forme d'alvéoles.

3° Coloration intense des colonies avec le colorant de Dienes et l'inhabilité des PPLO de la décolorer

4 Impossibilité d enlever la poussée sur gélose avec un fil de platine.

Summary

A positive diagnosis of PPLO should be based on the following criteria

1 Necessity of medium with high level of natural proteins.

2. Typical morphology of the colonies:

) Three-dimensional growth penetrating into the agar

b) A fried-egg appearance.

) Dense center consisting of polymorphic elements of indefinite structure.

d) Thinner peripheral zone consisting of dense round elements changing into transparent, empty alveolar-like circles.

3. Intense coloration of the colonies by Dienes' stain which cannot be removed by PPLO

4. Impossibility of removing the growth from agar with platinum wire.

Zusammenfassung

Der Nachweis der PPLO (pleuro-pneumonia-like organisms) stützt sich auf folgende Kriterien

1 Notwendigkeit eines Nährbodens, der reich an natürlichen Proteinen ist.

2. Typische Morphologie der Kolonien.

) Dreidimensionales Wachstum.

b) Aussehen eines gebratenen Eies.

c) Das Zentrum ist dicht, polymorph, ohne erkennbare Struktur

d) Hellere Peripherie, die von runden, dichten Elementen gebildet wird, welche sich in alveolenähnliche Gebilde umformen.

3. Intensive Färbung der Kolonie mit der Dienes'schen Farbstofflösung.

4. Unmöglichkeit, eine Kultur mittels Platinfadens dem Nährboden zu entnehmen.

Pastinszky, I.: Urol. Int. 8: [illegible]—305 (1959)

The Allergic Diseases of the Male Genitourinary Tract with Special Reference to Allergic Urethritis and Cystitis

Les maladies allergiques du tractus génito-urinaire masculin et plus particulièrement la cystite et l'uréthrite allergiques

Die allergischen Erkrankungen des männlichen Urogenital-Traktes unter besonderer Berücksichtigung der allergischen Urethritis und Cystitis

I. Pastinszky, Budapest, Hungary

Data on allergic diseases of the genitourinary tract as found in textbooks are rather scarce (Hansel, Tuft, Urbach, Vaughan and Black). The symptomatology of allergic diseases of the genitourinary tract has not been given a thorough consideration by urologists which may be explained by the fact that urologists are not expert allergists and on the other hand allergists are not urologists (Eisenstaedt). Dees and Simmons found an allergic factor in 12% of the patients examined in a detailed study of 603 urological cases. According to their judgement, more and more cases of allergic urological diseases are being recorded in the literature; however only a fraction of these cases prove to be allergic when the criteria of such a condition are applied. Powell showed in 5% of 114 female patients with bladder complaints an allergic etiology demonstrated clinically and histologically. Kutscher, in an outstanding study of 95 134 patients and 118 620 examinations, analysed the genitourinary side effects of different antibiotics and chemotherapeutic agents. Pathological changes (renal tissue damage, functional disorders, irritation of the bladder, burning sensation in the urethra) were found in up to 20% of these cases, in 0.0–0.7 when calculated on the total number of patients, depending on the kind of drug used.

As to the allergic pathological mechanism of urological diseases the following data may be presented (da França).

1 Experimental Sensitization

Our experiments on guinea pigs showed that these animals cannot be sensitized with horse serum applied to the intact urethra and bladder mucosa it was equally impossible to elicit anaphylactic phenomena in sensitized animals. This is explained by the fact that the mucosa prevents penetration into the circulation of substances that have lost their antigenic properties. If, however an inflammation is artificially produced, the absorptive conditions of the mucosa may be so altered by hyperemia, edema, etc., that protein or protein-like material may gain access to the circulation. By applying such methods it was possible to sensitize the animal by intra-urethral and intravesical applications of antigen, and to elicit anaphylactic phenomena (falling temperature, convulsions, dyspnea) in parenterally pretreated subjects. The absorption of antigen is determined by the extent of damage to the vesical and urethral mucosa, by the nature and degree of dilution of the antigen, and by the length of time during which it remains in the bladder The genitourinary allergic conditions manifest themselves as local anaphylactic reactions that are produced exceptionally rapidly upon contact with the allergen, giving the picture of the so-called "Sofortreaktion"* The extent of the allergic inflammatory reaction is determined by the degree and quality of the previous sensitization. There is a variety of pathological pictures ranging from mild limited hyperemia and edema to severe exudative inflammation of the mucous membranes, petechiae and haemorrhage necrotising inflammation is exceptionally rare (SARRE, ROTHER, HANSEN)

The animal experiments reported above strengthen our clinical observations according to which it is possible to produce sensitization and to elicit allergic reactions through the inflamed mucous membrane of the genitourinary tract as through the mucosa of the lung, nasal pharynx, gastrointestinal tract and eye (HAJÓS, KAUFMANN DIETRICH, PASTINSZKY) In the inflammatory diseases of the urethra there is plenty of opportunity for different foreign materials, protein derivatives, drugs, etc., to become bound to the proteins of the inflamed mucosa and be absorbed, thereby sensitizing the organism or eliciting an allergic reaction in an organism that has already been sensitized. The absorption of antigen through a non inflamed mucosa, on the other hand, may be brought about by the

* Immediate reaction

hyperemia accompanying erection and by the microtraumas of sexual life.

MANWARING and others were ble t demonstrate similar phenomena besides uterine contractions by injection of antigen into dogs sensitized to horse serum.

2 Excretory Function

The uropoietic organs, due to their function, are exposed over their whole length to contact with excreted substances, which may favour the occurrence of allergic diseases in any part of that system (urethra urinary bladder ureter kidney) Whereas in the kidney allergens are carried only by the bloodstream, in the urinary tract they may also be carried by the urine. The food allergens excreted by the kidney can be demonstrated by serological precipitation methods (FEINBERG)

The kidneys, owing to their filter action, show a certain de fensive function against the penetration of allergens into the efferent tracts thus the allergic disorders of the kidney seem to outnumber similar conditions of the urinary tract (SARRE, ROTHER AND HANSEN) While, however the kidneys are not exposed to external conditions, the urinary passages are the seat of direct ascending antigen exposure from the urethra (bacterial or parasitic infection, use of contraceptives, therapeutic procedures)

3. Anatomical Structure of the Urinary Tracts

There are two features that render this system an ideal shock organ a) the abundance of smooth muscle fibers b) the large surface of mucosa covering the genitourinary organs (TAUB, THOMAS AND WICKSTEN) Allergic disorders of the genitourinary tract may be divided pathologically into two groups according to the shock tissue spasm of the smooth muscle and inflammatory changes of the mucous membranes, which phenomena may be seen separately but are usually observed together

4 Innervation of Urinary Bladder

Asthmatic attacks are often accompanied by urgency (ROWE, SALEN) Similar complaints have been observed in patients with serum shock (e.g after reinjection of Tetanus serum) in nitritoid crisis (PASTINSZKY) The pathological mechanism may be the following (BRAY) The smooth muscle of the bronchi as well as that of the

bladder is innervated by para-sympathetic fibres. The appropriate nerve in the bronchi is the vagus while in the bladder it is the pelvic nerve. The accentuation of vagal tone, as in bronchial and bronchiolar spasm, leads to contraction of the bladder wall, release of the sphincter tone, and emptying of the bladder On the other hand the sympathetic nerve causes dilatation, relaxes the bladder and contracts the sphincter

The above-mentioned facts explain the occurrence of incontinence in allergic crisis (asthmatic attack, nitritoid crisis); "when the lungs become obstructed, the bladder opens" Thus effective antihistamines are equally able to relieve the spasm of the smooth musculature of the bronchi and the colics and allergic tenesmus of the bladder While epinephrine and ephedrine act by increasing the tone of the sympathetic and of the sphincter, atropine decreases vagal tone.

5 *Pathological Changes*

Venous dilatation in the urethra, arteriovenous anastomoses, mucosal catarrh, microtraumas also may favour the susceptibility to antigenic stimuli (Braun, Gottron Pastinszky Wilde)

Based on the facts already listed one might conclude that allergy is rather frequent in urological conditions. In fact, however allergy is a rather rare occurrence in the genitourinary tract. Genitourinary diseases that are believed to be allergic are the following

I Urethritis allergica.
II Allergic conditions of the urinary bladder
 a) Cystalgia spastica allergica
 b) Cystitis allergica
 c) Cystitis mucosa allergica
 d) Enuresis nocturna allergica
 e) Rigidity of the sphincter and sclerosis of the cervix of the bladder
III Granuloma allergicum prostatae.
IV Epididymitis eosinophilica.
V Spermatocystitis eosinophilica.
VI. Disturbances of the ureter

I Urethritis Allergica

The urethra is definitely a shock organ. Allergic urethritis is not an infrequent allergic condition (Pastinszky) It may be seen alone as the sole manifestation of allergy but is most commonly

found associated with cystitis (cysto-urethritis allergica) or as a component of other allergic conditions. Allergic urethritis may in certain cases be considered as a temporary expression of a generalized allergic reactive state (EISENSTAEDT) The bacteriological finding in the exudate of urethritis allergica is negative in most cases however the signs of sensitization found in the reactions of certain bacterial urethritides may be attributed to the above-mentioned condition. Mucous epithelial cells, granulocytes, several mononuclears and numerous eosinophils are found in the exudate. Rarely Charcot Leyden crystals may occur also Mild burning sensation in the urethra and 'plugging' of the orifice of the urethra are the subjective symptoms, "the plug' in the urethra consisting of a glass-like semiliquid greyish white exudate the quantity and quality of which always depend on the severity of the allergic reaction. The symptoms seldom go as far as retention of urine. Catarrh of a urethra is often associated with balanitis, or with dermatitis of the penis and prepuce (use of prophylactics, contraceptives) Drug allergy may also cause cystourethral enanthems (PASTINSZKY POWELL) The pathological process may be distal or total in the urethra the urine being turbid or opaque, or containing debris. The debris consist of mucus, epithelial cells, granulocytes, numerous mononuclear and eosinophilic cells. Allergic episodes according to the introduction of the allergen. The inflammation is only seldom acute, most often running a mild course producing little exudate.

The allergens involved are essentially the same as in other allergic conditions, mainly substances of large molecular weight, more rarely compounds of smaller molecular weight (alcohol)

Chemical drugs (antibiotics, sulfonamides, hypnotics, antihistamines, Salvarsan, salicylates PAS Butazolidine, quinine derivatives, Pyramidone, codeine arsenic, ephedrine, INH digitalis, Nirvanol, mercury compounds, gold, insulin, contrast media, disinfectants)

Contact allergens (rubber contraceptives, injectable materials, substances used for disinfectant bladder irrigation etc.)

Foods (milk, cheese, egg meat, flour fish, lobster mushroom, fruits, lettuce, asparagus, carrot, tomato cucumber onion, lemon, melon, yeast)

Spices delicatessen (paprika, black pepper chocolate, alcoholic liquors, etc.)

Inhalant allergens (dust, smoke, feather horse-hair dander various pollens, dyes, etc.)

Bacteria and parasites (all kinds of infectious organisms, gono- strepto- staphylococci, monilia, B dysenteriae, M tuberculosis and other bacteria, helminths, oxyuris, Plasmodium falciparum, serums, vaccines, etc.) (PASTINSZKY SARRE ROTHER AND HANSEN)

Endogenous allergens also often play a role (BARBER, SAVY AND THIERS) These allergens may temporarily be excreted by the kidney in a concentrated form and as such may gain access to the genitourinary area, under certain circumstances. Allergens may also originate in the genitourinary tract as autoendogenous allergens in the course of destruction of an organ (e.g kidney epididymis) caused by a traumatic infarct or other process (WALTHARD) Such allergens may most often be seen on the intact member of the same paired organ, but it may have the characteristics of a generalised reaction (HEUSSER)

In urological infections one always should take into account the possibility of heteroendogenous allergens. Therefore, the question of focal infection will be briefly considered in relation with allergy The problem of genitourinary infection is still controversial and there is no generally accepted opinion concerning this question. However it is sufficiently accepted that in these cases pathological changes may be seen in remote organs too. The pathological mechanism is still uncertain and as to the mode of action there are several possibilities (DOERR) a) in certain cases the focus may be the source of *bacterial invasion*, b) in others the focus may serve as a site of continuous *toxin formation*, bacteria and toxins as well may cause allergic phenomena in sensitized organs, c) in the foci apparently heteroendogenous bacterial allergens may also be formed that could lead to allergic sensitization, d) the focal infection might maintain a *parallergic liability to infection* in the body as a consequence of which allergic reactions elsewhere in the organism may become manifest, that otherwise would have remained masked. It is evident from the foregoing that it is the urologist's duty to a) search for chronic infections of the prostate seminal vesicle, epididymis, renal pelvis, and bladder b) to cure all these conditions by all possible means in order to eliminate them as a potential cause or favouring factor of urological or non urological allergic conditions (HEUSSER)

The route of entry of allergens is not exclusively peroral, parenterally administered agents also may play a role (antibiotics,

Salvarsan, mercury quinine, etc.) the *genitourinary tract itself is not only the site of allergic phenomena but under certain circumstances it is also the site of the production and absorption of allergens* In the causation of urethral allergy most often involved are substances that have direct access to the uretheral mucosa (contraceptives, e.g. Na dichloro-sulfamylbenzoate, quinine, preservatives with different chemical substances mercury calomel ointment, condom preserved with naphthalene, menstrual vaginal excreta, etc.) (BRAUN DIETEL, GOTTRON HANSEN POWELL AND WILDE) This explains allergy in certain cases to injected drugs (silver resorcin, Trypaflavine, penicillin streptomycin, etc.) supervening some time after administration, whereby the most dilute solution causes catarrh or intensifies catarrh preexisting in sensitized subjects For this to happen all that is needed is an association between the exudate of the inflamed urethral mucosa and the drug in the course of which the drug itself or part of it would become antigenic. If such combined substances are absorbed, chemospecific antibody production will ensue. Cases of so-called 'silver fluor' that were often mentioned in older times have a similar pathological mechanism. The catarrh will naturally cease as soon as the patient no longer applies the drug Such is the etiology of numerous cases of urethritis chemotoxica urethritis prophylactica is based on antigen-antibody reactions, whereas the name urethritis allergica should be applied on the basis of the above considerations (BRAUN LECA, LOVOTTI, PASTINSZKY TAKAHASKI, KOGO)

The allergens absorbed from the urogenital tract often cause iatrogenic sensitization (HEUBNER) It is very important not to use formaldehyde, cyanate, iodine, anesthetics, contrast media without precaution in treating or examining patients susceptible to allergy Many authors have attributed a role in causing allergy to contrast media used in urography and retrograde pyelography MOORE, GAUTOT AND GETZOFF in their review of such cases state that complications *may not infrequently occur e g* nausea, vomiting unpleasant taste in the mouth laryngospasm with dyspnea, fall in blood pressure, and even shock with a frequency of 1 20,000–1 60 000. While most authors suspect allergy to iodine, GAUTOT considers diethanolamine, that is a constituent in some contrast media, as an effective allergen. Since this substance is widely used in the soap and cosmetic industry in the majority of the patients a previous sensitization should be taken into account.

There is no agreement as yet on this question. The symptoms are supposed to be toxic toxic material may supervene in the course of manufacturing processes by some unknown mechanism how ever toxicity may be caused by high content in iodine (Uroselectan B 51.5 % Diodrast 49%) parallel with the toxicity there is also a possibility of an allergizing effect (DA FRANÇA) In all cases due caution is indicated either by giving antihistamines prophylactically (GETZOFF) or by desensitizing with the contrast media and by taking the accurate allergic history of the patient. If a drop of contrast medium on the conjunctiva of the patient does not cause any reaction other than a burning sensation allergic reaction is not likely to occur (GUERREIRO) One should not force repeated retrograde and i.v pyelography on sensitive patients (HEUSSER)

In a great number of allergic urethritides and cystitides food allergy plays a role as has already been mentioned. It is a commonly known fact that certain vegetables (asparagus, celery) or spices (black pepper mustard) or wine may cause urethritis or cystitis (BRAUN BURKLAND DUKE, FEINBERG, MILLER, PASTINSZKY ROWE, VAUGHAN) These symptoms were called *urethritis ab ingestis*" in the older times without showing their allergic character It is not always possible to decide whether or not this is an acute exacerbation of a preexisting catarrh (PASTINSZKY WEICHARDT)

In allergic individuals, in the course of bladder or urethral disease (catarrh) there is a possibility of localisation of food or other allergy in the bladder or urethra, which may explain that upon repeated contact with allergens the symptomless bladder or urethral catarrh may again be activated. The importance of this is mainly found in the frequent occurrence of postgonorrheal catarrh that occurs as exudation lasting for one or two days without any positive bacteriological or serological finding We succeeded in numerous such cases in demonstrating food allergy (mainly to alcoholic beverages, mustard horse-radish, etc.) by the means of elimination diet, exposure tests, allergy tests, etc. In these cases the basis of localisation was the actual "locus minoris resistentiae" (PASTINSZKY)

Alcohol also has an important role in the pathological mechanism of genitourinary allergy Alcohol is not entirely metabolised, a slight amount being excreted unchanged in the urine. Alcohol enhances the absorption of allergens but it may become an allergen itself, which fact was experimentally demonstrated (LOISELEUR)

Sensitization is not due to accompanying aromatic substances since sensitization is the same to different alcoholic drinks (SARRE AND ROTHER)

According to our experiments, the Reiter syndrome (urethritis, conjunctivitis, arthritis) may be considered as a specific allergic or parallergic reaction *following a previous dysenteric bowel infection* whereby the organs affected are the mucosae of the urethra, bladder and conjunctiva, and also the joints and possibly other organs too The allergic pathogenesis is evidenced by local allergic tests on the mucosae and by other allergic symptoms urticaria, fall in the leukocyte count slight general and local eosinophilia, etc. (PASTINSZKY)

II Allergic Conditions of the Bladder

The manifestations of the different allergic conditions are most frequently found in the bladder as far as the genitourinary tract is concerned. We give a few examples of cases which are characteristic from both urological and allergic points of view

There was strong spasm of the bladder and anuria accompanied by Quincke's edema of the scrotum and penis, equally associated with marked bilateral swelling of the parotid area (BLADSTEIN) In other cases Quincke edema was associated with renal colic and urinary retention (VADOMAN et al.) Allergy to horse dander is not infrequent: there are severe cramps in the bladder and spontaneous micturition as a result of the injection of male dander extract, which phenomenon may be sign of severe anaphylactic reaction in man as well as in animals (ROWE). In several cases the allergic spasmus of the bladder were characteristically relieved by epinephrine (DUKE). There was characteristic case in which cystitis of 18 years duration was caused by oxyuris allergy (BURKERT) W have observed cystalgic complaints (spasmus, tenesmus, dysuria) often occurring in serum sickness (PASTINSZKY) I the case of chronic cystitis, hypersensitivity may develop to the allergens of the fluids used for irrigating the bladder Dysuria was seen after ingestion of aspirin and acid fruit (THOMAS AND WICKSTEN); it was equally noted after eating nuts, with eosinophils in the sediment of the urine obtained from the bladder (GORLITZ) It was also found in connection with the injection of flour milk (GOTTRON) asparagus (DEES AND SIMMONS) carrots, rye and eggs (THOMAS AND WICKSTEN). There is case report of painter who had vasomotor rhinitis accompanied by dysuria when he worked indoors, but no symptoms when he worked outdoors (THOMAS AND WICKSTEN) W should mention the case of woman who had symptoms of pollakiuria for 25 years until the allergenic wheat was eliminated from her diet (FERRERO). There is marked hypersensitivity (idiosyncrasy) in elderly patients, mainly those with prostatic hypertrophy and asthma, to ephedrine in certain cases, which may manifest itself as sphincteric spasm and retention of urine there are no such complaints during epinephrine therapy (THOMAS AND WICKSTEN)

Allergic conditions of the bladder may be grouped according to their clinical syndromes as

a) Cystalgia allergica.
b) Cystitis allergica.
c) Cystitis mucosa allergica.
d) Enuresis allergica.
e) Rigidity of the sphincter sclerosis of the cervix vesicae.

a) *Cystalgia spastica allergica* is characterised by spasm tenesmus, colics, especially pronounced in the muscle of the sphincter vesicae. Incontinence of urine is not infrequent. Pronounced inflammatory reactions of the mucosa are lacking there is a characteristic disproportionality between the condition of the mucosa and the degree of dysuria. This condition is often associated with other allergic processes. The attacks of asthmatic patients are often accompanied by a strong desire to urinate in cases of serum shock one finds a similar picture, also in nitritoid crisis (PASTINSZKY) The pathological mechanism of this latter was dealt with in the introduction.

b) *In cystitis allergica* the symptoms of generalized or circumscribed catarrh of the vesical mucosa are most pronounced (pain in the bladder area, turbid urine, pollakiuria, dysuria, etc.)

c) *Cystitis mucosa allergica* in severe allergic cystitis there are signs of considerable mucosal catarrh with abundant excretion of debris besides tenesmus and cramps. Such cases of "cystitis mucosa allergica" may be compared to analogous symptoms of patients with colitis mucosa (VOGL, WESTPHAL)

Allergic inflammation of the bladder may be present alone or accompanied by allergic symptoms of other organs. In the latter case the recognition of the allergic character is much simpler Hay fever bronchial asthma, allergic urethritis, migraine, drug allergy urticaria, in other words generalized and definitely allergic reactions are often accompanied by cystalgia colics, hematuria. It is appropriately named by SALEN "urticaria of the bladder' after Trousseau s definition of asthma as urticaria of the bronchi.

The symptoms manifest themselves as an ordinary cystitis pollakiuria, dysuria, tenesmus, sometimes with colics, tenderness of the bladder occasionally turbid urine. Urethritis of similar origin may be associated with simple cystitis (urethrocystitis allergica) The urine gives a positive DONNÉ reaction, usually contains a small amount of protein and is slightly opalescent. More pronounced albuminuria is an indication of involvement of the kidney rather than of the efferent urinary tract. Hematuria is most often very slight, it may accompany rare hemorrhagic allergic inflammation

of the bladder Hematuria is quite frequent in allergic diseases of the kidney (SARRE AND ROTHER)

In mild cases there are a few leukocytes, mucous and uroepithelial cells in the sediment of the urine there are no bacteria. When allergic urethrocystitis is suspected i.e. in diseases of an intermittent or chronic character one should always also make a *cytological examination of the urinary sediment*, with fixation in methyl alcohol and May-Grunwald staining The proportion of mononuclear cells may reach 70–90% and that of eosinophils 10–30% The latter may mainly be found in clusters of leukocytes. Eosinophils may also be determined according to DOMARUS in a special cell. However the lack of eosinophils does not necessarily exclude an allergic origin. A rise in the number of the eosinophils in the blood also may often be demonstrated however the degree of eosinophilia does not always parallel that in the urinary sediment. After healing has taken place eosinophils disappear

In chronic cases there is no significant finding in the urine there are no more bacteria, consequently differential diagnosis is more difficult. However the finding of bacteria is no proof against an allergic origin since there are many reports of secondary infections in allergic inflammations. On the other hand, the opposite may also be true, namely in bacterial cystitis a penicillin allergy may persist after bacteria have disappeared (SCHULTHEISS)

The sudden onset of the disease is characteristic. The acute symptoms subside in a few days however they may recur periodically according to the contact with the allergen. Besides, eosinophiluria, tenesmus and colics are characteristics that rapidly respond to epinephrine, ephedrine, antihistaminics.

The cystoscopic picture varies according to the degree of hyperergic reactions sometimes it is merely a functional detrusor or sphincter spasm, in other cases general or spotted hyperemia or edema of the vesical mucosa may be seen most often localized at the trigone or in the region of the ostia of the ureters. These circumscribed, hyperemic, edematous phenomena of the mucous membrane may be diagnostically elicited by the introduction of an antigen into the organism, whereby they may strengthen the possibility of an allergic etiology In severe cases the mucous membrane is jellylike, edematous swollen, anemic, covered with mucoid secretion in acute reactions purpurae and bleedings may

even be found with hematuria. The ureteral ostium is swollen and edematous, the ureteral catheter cannot be introduced, while the i.v. pyelogram is most often normal (HANSEN AND SCHLEINZER). Sometimes Hunner's ulcers develop (HEUSSER). In cases of allergic cystitis, villuslike proliferations, polypous reactions, metaplasiae may sometimes be found on the vesical cervix and the trigonal area (SARRE AND ROTHER).

Histologically the vesical mucosa shows hyperemia, edema, infiltration with round cells and eosinophils (DA FRANÇA, KELLER, POWELL). POWELL showed in group of 114 patients undergoing transurethral vesical resection, vesical allergy in 5% of the cases the degree of the allergic reaction was found to be directly proportional to the degree of eosinophilic infiltration of the mucosa of the vesical cervix. Finally mention will be made of the pathological allergic mechanism of periarteritis nodosa, the localisation of which on the cervix vesicae gives characteristic cystoscopic picture.

Enuresis nocturna. The allergic etiology of enuresis nocturna is not decided yet (KITTREDGE AND BROWN, SARRE). There are, however data that may be in favour of an allergic etiology. Food allergy is most often involved. BRAY found enuresis nocturna in 5% of allergic children. In 100 of his cases there was reduction in the frequency of the symptom as result of antiallergic treatment or after avoidance of certain foodstuffs. I certain number of the cases he found other general conditions too, like asthma, hay fever eczema, migraine, urticaria. In number of other cases enuresis presented itself under circumstances that may be taken as being of allergic origin, bronchitis, bacterial and pollen allergy. In third of the cases enuresis was the only manifestation of allergy.

The fact that enuresis as well as other undoubtedly allergic diseases present themselves in attacks alternating with symptomless periods and also that they get worse at night and during stress and exhaustion is evidence of the analogy between enuresis and allergic conditions. Any diagnosis of enuresis should be confirmed by conclusive tests. It is accepted that large percentage of people suffering from enuresis may be cured by exclusion of the incriminated allergen (HICKMAN). Hower, this question is still much debated and the publications in this field are rare. The author has no doubt (BRAY DA FRANÇA), that great part of enuresis cases are due to allergy as was also pointed out at the First International Congress of Allergy. More detailed statistical examinations are needed to clarify the actual role of pathological allergic mechanism in the etiology of enuresis.

Rigidity of the sphincter and sclerosis of the cervix vesicae. In early cases BOSHAMER noted histologically perivascular infiltration with round cells and swelling of the connective tissue between the muscle fibres without changes in the muscular elements. This pathological finding resembles the primary picture of the allergic reaction, it is less similar to bacterial local inflammation and the resemblance is even less with muscular hypertrophy. BOSHAMER supposes focal infection as primary cause (e.g. prostatitis chronica), but does not exclude the possibility of other allergic reactions as causes leading to the same changes in the trigone and in the sphincter muscle area. The allergic etiology of this condition still needs further proof.

III. Granuloma Allergicum Prostatae

MELICOW published the first case of allergic granuloma in the prostate. In patient who had asthma and high eosinophil count for year sudden swelling of

the prostate occurred with consequent obstruction of the cervix vesicae. There were dark red granulomatous changes in the prostate removed by suprapubical prostatectomy. Histologically there was dense eosinophilic infiltration with some round cells, plasma cells and few giant cells surrounding disintegrated connective tissue fibres. I a series of 32 cases of prostatitis granulomatosa two cases similar to the previous one were found (THOMPSON AND ALBERS) In the fourth case transurethral resection was practised on 74-year-old asthmatic patient post mortem examination showed allergic granuloma of the prostate in the patient who had died from bronchial asthma (HARRISON AND NEANDER) Further observations are needed to elucidate the clinical picture and the pathophysiological picture of the disease.

IV Epididymitis Eosinophilica

Transient infiltrations of the lung (LÖFFLER) are often associated with eosinophil infiltrations in epididymitis. Epididymitis eosinophilica should not be operated on because complete healing without the danger of relapse is expected; however fluoroscopy of the lungs and survey of the blood picture is advisable (BRESKIN). In one of our cases urethrocystitis, prostatitis, epididymitis and spermatocystitis were found with perineal trauma as allergic inflammation at the site of "locus minoris resistentiae

V Allergic Seminal Vesiculitis (Spermatocystitis)

Experimental anaphylactic schock in guinea-pigs produced contraction of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles as a result of which ejaculation was frequently observed. The allergic inflammation of the seminal vesicle might be accompanied by allergic inflammation of the male genitourinary tract with eosinophils and red blood cells in the sperm (Hematospermia) (HANSEL); (allergic eosinophilic spermatocystitis).

VI Ureteral Disturbances

Allergic inflammation of the ureter is very rare. When it occurs, the mucosa and oedema of the ureter become swollen, spastic smooth muscles cramps and colics appear radiating characteristically towards the groin and the scrotum. Ureteral colics are sometimes accompanied by dysuria and other disturbances of micturition. It is very hard to differenciate allergic spasm of the ureters from true colics caused by stones (SARRE) *Seeing patient with renal colics without any apparent stones, an allergic* origin has to be considered (KELLER) There is no true hematuria if the kidneys are not involved in the allergic processes. Anuria may follow severe inflammation of the ureters (DA FRANÇA) The allergens are most probably foods. Very well known are the colics caused by ingestion of beer (URBACH AND GOTTLIEB) meat and fruits (GUTMANN) rhubarb (ADELSBERGER AND MUNTER), and other everyday foods (DUKE, MILLER AND *UHLE, ROWE, SALÉN) Extensive eczema has called attention to hypersensitivity to* wheat flour and powdered milk that caused renal and ureteral colics; when the antigen has been found, the allergen eliminated, and desensitization carried out, both diseases were cured (ADELSBERGER). There are descriptions of hematuria and ureteral colics associated with ingestion of codeine phosphate (EBERHARDT)

Ureteral colics of allergic origin respond well to epinephrine (ROWE) The diagnosis was arrived at in many cases "ex juvantibus most often by injecting epinephrine, ephedrine, or antihistamines. Ureteral colics of allergic origin respond in few minutes while colics caused by stones cannot be influenced by the bove methods. This test could have spared very many unnecessary laparotomies and cystoscopies (KENDALL AND NICHELS, SARRE)

Diagnosis

Diagnosis of allergic urethral and vesical catarrhs is sometimes rather complicated since there is no symptom which could indicate the allergic origin of the disease however there are many more such allergic conditions than are appreciated clinically In most of the cases a diagnosis can only be made by a process of elimination (Thomas and Wickstein) Most often, this is indicated by the aseptic character of the process, and also by paroxysmal manifestations alternating with symptomless periods An indication of food allergy can be its onset immediately following ingestion of foods or beverages. Certain constitutional peculiarities may be found. It is indispensable to take an accurate personal and family history Other general allergic symptoms may easily draw attention to the similar origin of diseases in the genitourinary tract (serum sickness, urticaria, pruritus, eczema, asthma, mucous colitis, hay fever drug rashes, etc.) It is necessary to make a detailed allergic analysis of processes which are not elucidated etiologically Specific skin tests, direct and reverse Prausnitz Küstner reactions, positive hemoclastic crises may determine the diagnosis. In case of negative skin tests, introduction into the urethra through a Guyon catheter of a certain antigen-dilution which is left there for a few minutes, may be tried In positive cases a catarrh develops with more or less exudation according to the dilution or to the degree of sensitization. The reaction elicited by local exposure to the antigen may also be observed by endoscopy If inhalation allergens are suspected, the so-called "inhalant challenge tests" may also be used (Hansen and Schleinzer) The cause of the allergy may also be the particular bacterial flora of the mucous membrane (microbial sensitization) which may be verified by the use of an autogenous vaccine prepared from urethral exudates.

If a ureteral or vesical colic does not respond to the conventional spasmolytic medication, but is relieved by epinephrine, ephedrine or antihistamines, the allergic etiology is strongly suggested (Sarre and Rother) The so-called Vaughan s leukopenic index (Otto Powell) Storck s thrombopenic test, and Coca s pulse rate increase test are equally useful. In food allergy the elimination and exposure tests are of great help Other facts that favour allergic etiology are the possibility of specific desensitization, the inhibitory effect of synthetic antihistamines and histamine

azoprotein occasionally the response to ACTH and Cortisone. The diagnosis is also supported by the protective neutralisation of the suspected allergens by antihistamines. The serologic determination of allergens has not proved a useful procedure in practice partially due to methodical difficulties and due to the fact that the degree of tissue sensitisation is not always proportional to the antibody level in the serum (SARRE AND ROTHER)

The presence of vessel anomalies as found by urethroscopy also support the diagnosis. Cystoscopy is indispensable in vesical diseases of uncertain origin.

Eosinophilic reactions found in the blood, in the exudates and in the tissues may be an indication of diagnosis, although this is not necessarily specific in allergic states. However the fact that the eosinophilic reaction is only rarely absent in allergic diseases, gives a great importance to that sign in the diagnosis In our experience the patients showed more or less pronounced eosinophilia (3–15 %) of the blood in 75 % of the cases Moreover it is particularly characteristic to find local eosinophilia (eosinophiluria) in the urethral exudate or in the urinary sediment. Hypereosinophilia may be found in about 30% of non-gonorrheal urethritis (LJACHOVICKIJ SOKOLSKIJ et al.) Local eosinophilic reaction is found fairly frequently in hyperergic reactions caused by bacterial allergens. The eosinophilic reaction of the histological picture may add to the establishment of the diagnosis (POWELL)

An indication of the allergic etiology in epididymitis and prostatitis associated with allergic cysto-urethritis may be the finding of eosinophils in the spermiogram and in the prostatic secretion (although their number may also be increased in non-allergic conditions of the prostate) In such cases there is a normal or at most slightly elevated eosinophil count at the beginning of the inflammatory process and it is only in the subacute or chronic stage that one encounters a more pronounced eosinophilia (5–10%) (VONDRA AND STELLER)

Small needle like octahedral crystals may be found in the exudate that have a lower refractory power and consequently are not easily observed. These so-called Charcot Leyden crystals occur mainly in hypereosinophilic exudates such as occur in asthmatic sputum or in the exudate of allergic rhinitis. They are easily observed by examination of the exudate between slide and coverglass.

This could be explained by the fact that the above mentioned crystals probably originate from eosinophils.

Prophylaxis Therapy

Particular attention should be paid in the prophylaxis of allergic genitourinary diseases to the avoidance of the above mentioned iatrogenic sensitization. Close co-operation between allergists and urologists is needed in the therapy of genitourinary allergy The most important factor is the demonstration of the allergens whereby the organism may be protected on the other hand, specific desensitization might be instituted, for instance, in the case of microbial sensitization. Although this procedure may give satisfactory results, it should be carried out with utmost caution, since careless administration of large amounts of antigen might lead to severe and even lethal relapses (e g pollen, Rhus toxicodendron desensitization) (Fox, Sarre and Rother) Other antiallergic procedures may also be used such as nonspecific desensitizing measures (calcium, autogenous blood injections, sodium thiosulfate)

Histamine azoprotein treatment also can give good results. Epinephrine, ephedrine, antihistamines, sedatives and to a lesser extent other spasmolytics could be used with good symptomatic relief in bladder tenesmus and colics. If catarrhal symptoms predominate, calcium, antihistamines, vitamin C, moreover vesical irrigation and instillation with astringents, vasoconstrictors, and antihistamines (zinc sulfate, ephedrine, etc.) may give subjective relief. Care should be taken to avoid the possibility of giving rise to new allergic phenomena by applying local agents. In more severe cases ACTH and cortisone might be taken into consideration.

Summary

I. Predisposing factors in diseases of the male genitourinary tract with an allergic pathological mechanism are 1. The anatomical structure of the urinary tract:) abundance of smooth muscle fibres, b) large surface area of the genitourinary mucosa. 2. The excretory function favours contact with allergens. 3. As was shown by animal experiments, sensitization as well as allergic reactions are equally prone to be elicited through the inflamed mucous membrane of the urinary tract. 4 Innervation of the urinary tract 5 Pathological changes (venous dilatation, anastomoses of the submucosal vessels, mucosal catarrh, etc.)

II. Allergic diseases of the genitourinary tract 1 Allergic urethritis. 2. Allergic conditions of the bladder) allergic cystalgias, b) allergic cystitis,) allergic mucous cystitis, d) allergic cysteresis,) rigidity of the sphincter sclerosis of the vesicular cervix.

3. Allergic granuloma of the prostate. 4 Eosinophilic epididymitis. 5. Allergic spermatocystitis. 6. Ureteral disturbances (spasm, colics)

III. The allergens involved are:) chemical, b) foods,) bacterial; endogenous, autoendogenous, heteroendogenous. The allergens may gain access to the site of reaction through body channels, parenterally or topically

IV The diagnosis can be arrived at only by process of elimination keeping in mind the elaborate demonstration of criteria of an allergic condition (family and personal allergic history specific skin tests, Prausnitz-Küstner reaction, hemoclastic crises, Vaughan's leukopenic index, Storck's thrombopenic test, Coca's pulse rate increase test, eliminatory and exposure tests, possibility of specific desensitization, inhibitory effect or protective neutralization of antihistamines, eosinophilic reaction in the blood, exudates and tissues, *eosinophiluria*, *Charcot Leyden crystals*, etc.).

V It is an important point in the prevention of these conditions to void iatrogenic sensitization. Important points in the treatment are:) avoidance of detected allergens and b) institution of specific desensitization. Other antiallergic (non-specific) desensitizing procedures have an equally good effect. Epinephrine, ephedrine, antihistamines, sedatives, spasmolytics relieve spastic-colic-like episodes. In catarrhal, vesicular or urethral processes, mild astringents, vasoconstrictors, antihistamines in solution are advisable. ACTH, cortisone are rarely indicated.

Résumé

I Les facteurs prédisposant aux maladies du système génito-urinaire masculin comprennent un mécanisme pathologique allergique sont 1 La structure anatomique du système urinaire) bondance des fibres musculaires lisses, b) la surface étendue de la muqueuse génito-urinaire. 2. La fonction excrétoire favorise le contact avec les allergènes. 3. On a pu montrer par des essais sur l'animal que la sensibilisation et les réactions allergiques peuvent également se faire jour par la membrane muqueuse enflammée du système urinaire. 4. L'innervation du système urinaire. 5. Des changements pathologiques.

II. Maladies allergiques du système génito-urinaire 1 Urétrite allergique. 2. Maladies allergiques de la vessie a) cystalgie allergique b) cystite allergique, c) cystite allergique muqueuse, d) énurésie allergique,) rigidité du sphincter sclérose du cervix vésiculaire. 3 Granulome allergique de la prostate. 4 Epididymite éosinophilique. 5. Spermatocystite allergique. 6. Troubles urétéraux (spasme, coliques)

III. Les allergènes en cause sont) chimiques, b) alimentaires, c) bactériens endogènes, auto-endogènes, hétéro-endogènes.

IV On ne peut établir un diagnostic qu en procédant par exclusion, en gardant en mémoire les manifestations détaillées caractéristiques d'une affection allergique

V Si l'on veut prévenir ces affections, il est important d'éviter la sensibilisation iatrogène. Les points importants du traitement sont) éviter les allergènes reconnus, b) instituer une désensibilisation spécifique. D'autres méthodes antiallergiques désensibilisantes non spécifiques sont également utiles.

Zusammenfassung

I Prädisponierende Faktoren für Erkrankungen des männlichen Urogenitaltraktes mit allergisch-pathologischem Mechanismus sind 1 Die anatomische Struktur des Harntraktes) Viel glatte Muskulatur b) Große Oberflächengebiete der Urogenitalschleimhaut. 2. Die Ausscheidungsfunktion begünstigt den Kontakt mit Allergenen.

3. Wie Tierexperimente zeigten, können Sensibilisierung und allergische Reaktionen gleich leicht durch die entzündliche Schleimhaut des Harntraktes hervorgerufen werden. 4. Innervation des Harntraktes. 5. Pathologische Veränderungen.

II Allergische Erkrankungen des Urogenitaltraktes: 1 Allergische Urethritis. 2. Allergische Zustände der Blase) Allergische Cystalgie. b) Allergische Cystitis.) Allergisch-schleimige Cystitis. d) Allergische Enuresis. e) Steifheit des Sphinkter Blasenhalsstarre. 3. Allergisches Granulom der Prostata. 4 Eosinophile Epididymitis. 5. Allergische Spermatocystitis. 6. Ureterveränderungen (Spasmen, Koliken)

III. Die möglichen Allergene sind:) chemische, b) Nahrungsstoffe,) bakterielle endogen, autoendogen, heterogen.

IV Eine Diagnose ist nur durch Elimination und genaue Kenntnis der Kriterien einer allergischen Erkrankung möglich.

V Zur Vorbeugung ist Vermeidung iatrogener Sensibilisierung wichtig. Bei der Behandlung sind Vermeidung erkannter Allergene und spezifische Desensibilisierung von Wichtigkeit. Andere antiallergische (nicht spezifische) desensibilisierende Maßnahmen haben ebenfalls gute Wirkung

Part Two — Deuxième partie — Zweiter Teil

Chapter 1 — Chapitre 1 — Kapitel 1
Main Lecture — Conférence magistrale — Hauptreferat

Durel P.: Urol. int. 9 308—328 (1959)

Le traitement des urétrites non gonococciques et de la trichomonase chez l'homme

Treatment of Non-Gonococcal Urethritis and Trichomoniasis in the Male
Die Behandlung der nicht gonorrhoischen Urethritis und der Trichomoniasis beim Mann

Pierre Durel, Paris, France

Le Trichomonas Vaginalis (T.V.) est un des agents des Urétrites non Gonococciques (U.N.G.) on peut donc être surpris de la distinction, entre U.N.G. en général et Trichomonase, que sous-entend le titre ci-dessus. Cette distinction nous paraît légitime car les urétrites à T.V. s'isolent de l'ensemble des U.N.G. 1. Parce que le rôle étiologique du T.V. n'est plus guère discuté alors que l'on est dans l'incertitude pour les bactéries «banales» *l'Haemophilus vaginalis* les P.P.L.O., les virus. 2. Parce que, grâce à de toutes récentes constatations, on peut espérer posséder un traitement spécifique de la trichomonase, ceci s'opposant aux traitements aspécifiques des autres U.N.G.

Bien des publications ont été consacrées au traitement des U.N.G. en général les principales ont été commentées par Harkness dans son livre classique (1950) les plus récentes se trouvent dans le compte rendu du Colloque que nous avions organisé à Monaco en 1954 sous les auspices de l'Union Internationale contre le Péril Vénérien et les Tréponématoses, et dans divers articles du British Journal of Venereal Diseases. Ces publications sont certainement familières aux spécialistes ici réunis et nous pourrons être bref, pour insister davantage sur les résultats que nous avons obtenus, dans la trichomonase, avec un dérivé de l'imidazole résultats qui nous donnent l'impression qu'une étape vient d'être franchie dans le traitement de cette parasitose.

A. Traitement des U.N.G. en général

Malgré l'obscurité étiologique où nous sommes plongés, il est admis que les tétracyclines ou des antibiotiques plus récents tels que l'érythromycine ou la spiramycine guérissent 3 urétrites sur 4. Nous savons bien cependant que de nombreux et sérieux problèmes restent posés.

1. Tendance spontanée à la guérison

Il y a longtemps que ce que l'on appelle en France un «échauffement» a la réputation de guérir tout seul avec le temps. Certains se sont donné la peine de vérifier si cette croyance populaire était fondée.

Gartman et Leibovitz (1955) ont suivi, 8 semaines, 106 malades sans les traiter; la guérison fut obtenue dans 58,5 % des cas.

Fowler (1958) a traité des cas, non choisis, par sulfamides + streptomycine, oxytétracycline ou par le citrate de potassium. Au 21e jour les pourcentages de guérison (pas de rechute en 3 semaines, ingestion d'alcool, reprise des rapports ou passage d'une sonde restant sans effet) sont les suivants (tableau I).

Tableau I

Tendance à la guérison spontanée. Fowler (1958).

	N. de cas	% de succès
Sulfamides 4 g × 5 jours	141	61,6
Streptomycine 1 g × 2 à 4 jours	37	57,8
Terramycine 2 g × 4 jours	35	74,2
Citrate de K 1,5 g	242	62,8

Au 35e jour, le pourcentage de succès avec le citrate de K atteignit 78,7%. L'auteur considère que l'alcalinisation des urines n'eut aucun rôle et conclut que le citrate de K peut être considéré comme un placebo; pour lui, un résultat n'est donc significatif que s'il est supérieur à celui du citrate de K. De tels chiffres rendent évidemment prudent pour l'estimation des résultats d'une thérapeutique car les meilleurs antibiotiques ne donnent guère mieux que les pourcentages précédents.

Doyle, Gill et Laird (1957) sont cependant loin d'atteindre les mêmes chiffres par la prescription du seul citrate de potassium: 21 jours après le début du traitement, ils avaient 3% d'assèchement par le citrate de K contre 36% par l'oxytétracycline. En considérant

comme guéris les malades non revenus, les chiffres deviennent, respectivement, 34% et 93% Ces résultats sont d'ailleurs critiqués par Fowler et il serait souhaitable que l'exact pourcentage d'U.N.G pouvant guérir spontanément soit bien établi.

De toute façon, lorsqu'un traitement, local ou général, *raccourcit* la durée d'une U.N.G. ceci est un évident bénéfice sur le plan épidémiologique et personnel.

2 *Traitement local ou général?*

Il y a quelques dizaines d'années, les gonococcies prolongées, les urétrites post-gonococciques et les urétrites non gonococciques étaient mal différenciées. Nous ne disposions que des seuls traitements locaux et, après quelques semaines (ou mois) nous arrivions à guérir nos malades. La gonococcie est maintenant facile à guérir *mais, pour le reste, les vieux traitements qui avaient fait leur preuve* ne sont pas à négliger

L'enseignement de notre Maître Janet est toujours valable. En 1951 Cuilleret et Pellerat soulignaient la permanente actualité des grands lavages, urétro-vésicaux, avec le mélange permanganate de K et oxycyanure d'Hg. Ceci ne doit pas être oublié. Prebble (1957) reste fidèle à l'oxycyanure d'Hg au nom des résultats suivants (tableau II)

Tableau II

Valeur du traitement local. Prebble (1957).

Absence de pus urétral, urine claire au 15e jour

	N de cas suivis	Succès
Erythromycine 800 mg × 5 jours	70	60 %
Streptomycine 1 g + Sulfathiazol 4 g × 5 jours	93	76 %
Lavages oxycyanure d'Hg au 1/8000 × 3 à 7 jours	73	85 %

Chez les marins de Liverpool, il était difficile de prolonger la surveillance au delà du 15ème jour il est probable que les résultats auraient été moins favorables aux seuls lavages si le contrôle avait été effectué au 2ème mois. Il ne faut pourtant pas méconnaître les possibilités du traitement de Janet

Maintenant, les dispensaires antivénériens ont simplifié leur matériel et il n'y a guère que dans les centres importants que les grands lavages puissent continuer à être prescrits. Pour nous, c'est bien souvent – avec les fulgurations urétroscopiques – «la dernière chance»

D'autres traitements locaux doivent rester à l esprit instillations d'Argyrol ou – avec prudence – de nitrate d argent.

Les crayons de Janet ont été rajeunis avec les bougies de Furacin nous en avons eu quelques succès

Nous regrettons de n avoir pas étudié les possibilités des vasoconstricteurs

Bellafiore (1953) obtenu 20 assèchements sur 28 cas par des instillations locales du mélange «*Privine*/*Gécomb*». Kolacek (1957) instille un mélange plus complexe tétracycline/*Privine*/benzocaïne/hyaluronidase dans une solution de méthylcellulose. Nous serions heureux de savoir si les Urologues présents ont l'expérience de ces traitements.

Nous ne pensons pas que le traitement local puisse supplanter le traitement général mais il serait injuste de l'oublier pour les cas résistants

3 Traitement général

De nombreuses publications proclament l activité des antibiotiques dans les U.N G

Le travail systématique de Willcox permet une classification ses derniers résultats sont les suivants (tableau III)

Tableau III
Activité comparée des antibiotiques, Willcox (1957).

	Dose par cure	N. de cas suivis	% d'assèchement
Sigmamycine	6 g	34	84,8
Oxytétracycline	5–6 g	82	84,1
Tétracycline	6 g	127	83,5
Chlortétracycline	5–6 g	108	81,5
Spiramycine	10–20 g	36	77,8
Erythromycine	6 g	85	72,9
Streptomycine	2–4 g	58	62,1
Sulfamides	20–28 g	53	60,4
Pénicilline	1 3,6 méga U	63	60
Chloramphénicol	5–6 g	37	59,5
Aminitrozole	1,8–2,1 g	45	51 1
Novobiocine	6–12 g	36	44,4
Placebo	—	22	21,8

Beaucoup d'autres auteurs donnent également la première place aux antibiotiques du groupe tétracycline Il ne s agit cependant que d estimation très générale parce que les aspects cliniques des U.N G sont très différents les uns des autres, et qu à ces différences d aspect correspondent sans doute des différences de sensibilité aux traitements.

Certains auteurs ne donnent leurs chiffres que pour les urétrites franches, de première atteinte, d'autres donnent les chiffres

globaux, couvrant aussi bien l urétrite type Waelsch que la petite sécrétion muco-purulente matinale.

Les résultats sont donc difficiles à comparer entre eux et nous devrons essayer lors du présent Colloque, de mettre au point une méthodologie utile à l exploitation de nos résultats.

Voici quelques chiffres

Gartman et Leibovitz, dans leur très intéressante étude, ont eu avec la pénicilline 41,9% de guérison, avec la streptomycine 47 1% (alors qu ils avaient 58,5% de guérison sans traitement, en 8 semaines) avec le chloramphénicol 57 4% dans les urétrites bactériennes et 100% dans les urétrites abactériennes, avec la chlortétracycline 79 4% avec l oxytétracycline 70 2%

Doyle, Gill et Laird (1957) ont 93% de bons résultats avec 4 g d oxytétracycline et 81% avec 3 g de streptomycine+15 g de trisulfamides.

Jelinek (1957) a 62% d assèchements avec 4 g de tétracycline 77% avec une cure de 5 à 7,5 g d oxytétracycline, 70% avec 5 g de streptomycine 78% avec 1 g de streptomycine+25 g de trisulfamides, 60 % avec seulement 25 g de trisulfamides.

On voit que la streptomycine, surtout si elle est associée aux sulfamides, ne se place pas loin des tétracyclines et Lyall (1953) avait déjà insisté sur cette action combinée.

La question peut également être envisagée sous l'angle des *incidents* certains malades se plaignent de nausées et surtout de phénomènes diarrhéiques après tétracyclines personnellement, nous ne donnons des tétracyclines qu après échec d autres antibiotiques.

On a signalé des hypoacousies durables après de très petites doses de streptomycine d autre part et surtout, d après notre expérience, beaucoup de malades ne prennent pas les comprimés de sulfamides qu on leur prescrit.

C'est pour ces raisons que nous nous sommes intéressés (1955) à l étude de la spiramycine, antibiotique découvert en France en 1954 par Pinnert-Sindico Ninet et Preud homme.

Notre dernière statistique est celle qui a été publiée dans notre livre écrit avec A. Siboulet sur les «Suppurations urétro-génitales»

Notre posologie (peut-être inutilement élevée) est malheureusement coûteuse mais l antibiotique est très bien toléré et c est un élément important pour le traitement de maladies bénignes comme *sont les* U.N G

Tableau IV

Résultats de la spiramycine *(Rovamycine)* Durel et Siboulet (1959)

4 g par jour pendant 5 jours.

	Nombre de cas	Guérison apparente	Amélioration	Échecs
Urétrite subaiguë franche	23	17 (73,9 %)	2	4
Goutte purulente matinale	69	44 (66,6 %)	9	16
Goutte muco-purulente matinale	72	41 (56,9 %)	8	23
Total	164	102 (62,2 %)	19	43

Comme on l a vu plus haut, avec la même posologie, Willcox (1956) sur 36 cas, a obtenu 77 4% de bons résultats. Plus récemment (1958) cet auteur a donné ses chiffres pour la spiramycine selon 3 schémas 4 g par jour × 5 jours–2g × 5 jours–2g × 6 jours – 123 malades furent suivis (93 plus de 15 jours) Il y eut 98 bons résultats (79 7 %) *sans différence significative entre les trois posologies*

Sylvestre et Ethier (1957) dans les mêmes conditions, ont eu 24 guérisons sur 31 malades (77 4%)

Cet antibiotique est très employé, en France, dans les U.N G (et également dans la gonococcie pour diminuer le nombre des urétrites post-gonococciques)

La *Signemycine* (tétracycline HCl+*Oléandomycine*) a été employée avec de très bons résultats par Willcox (voir tableau III) et par Oates (1958) qui donne 250 mg toutes les 6 heures pendant 5 jours (= 5 g)

4 Classification des cas

Nous pensons que le traitement des U.N G doit être étudié avec une méthode plus rigoureuse, en distinguant l urétrite subaiguë franche, la goutte nettement purulente, la sécrétion mucopurulente pour chaque catégorie, il faudrait estimer les chances de guérison spontanée. Il faudrait également distinguer les premières atteintes des récidives.

Maintenant que la question est dégrossie, il nous semble que nos efforts devraient être dirigés de ce côté. Les remarques, à ce sujet, de Gartman et Leibovitz (1955) de Mayne (1957) de Handforth (1958) sont dignes d intérêt.

Il conviendrait également de rechercher si, comme le pensent Morton et Read (1957) les récidives sont moins fréquentes dans les cas qui ont un peu duré, plutôt que dans ceux dont les antibiotiques ont «interrompu» l'évolution (auto-vaccination?)

5. Traitement du couple

Nous sommes toujours dans l ignorance des causes des U.N G et ceci limite les recherches épidémiologiques cependant, il semble qu il y ait avantage à traiter *le couple simultanément, comme* y insiste MACFARLANE (1958)

6 Prix de revient du traitement

Les U N G coûtent maintenant à la collectivité bien plus que la gonococcie le traitement est long les antibiotiques sont coûteux, ces malades deviennent facilement des psychiques tout cela représente un important budget et l on comprend ceux qui, comme JELINEK (1957) mettent la question sur ce terrain.

7 Traitement selon l'étiologie

A part le cas de la trichomonase et malgré les recherches de nombreux spécialistes, nous ne sommes toujours pas instruits des causes des U.N G et nos traitements sont toujours à l aveugle et peu dépendants des étiologies prouvées ou supposées.

MAYNE (1957) obtient, avec la tétracycline, 75% de bons résultats dans les U.N G *abactériennes* contre 56 6% dans les urétrites *bactériennes* cette distinction mériterait d être travaillée.

Une intéressante conférence sur les PPLO s est tenue à la New York Academy of Sciences en Janvier 1959 les travaux de KLIENEBERGER NOBEL, de DIENES, d EDWARD de MORTON de RUYS, de MOUSTARDIER, de VIGOUROUX et de leurs divers collaborateurs, sont pleins d intérêt sur le plan de la bactériologie générale mais ont encore peu de résonnance thérapeutique. Les PPLO sont souvent des commensaux des germes banaux et du gonocoque la plupart des souches humaines sont résistantes à l érythromycine (ROBINSON 1959)

Personnellement, nous n avons pas trouvé de lien significatif entre la clinique et la présence des PPLO ceci est aussi l avis de SHEPARD (1954) de ROCKL et coll. (1955)

La question des *virus (chlamydozoon oculo-genitale)* vient d avoir de nouveau la vedette avec un très intéressant travail de JONES, COLLIER ET SMITH (1959) qui vérifient les anciennes constatations de LINDNER et ont réussi, en séries, la culture sur embryon de poulet

et l inoculation au babouin. Ceci n a pas encore eu de corrolaire thérapeutique mais ne manquera certainement pas d en avoir

Il semble bien que, dans quelques cas, le *Candida Albicans* puisse être réellement pathogène pour l urètre masculin, comme l ont déjà signalé COUTTS (1948) HARKNESS (1950) AUCKLAND (1957) et FOWLER (1958) Lorsque l atteinte est surtout balanique, la nystatine locale est généralement très active en cas d atteinte urétrale, l action de la nystatine ou de la Trichomycine nous paraît plus douteuse nous avons en traitement, depuis plusieurs mois, une urétrite à candida albicans qui résiste à tous nos efforts.

8 Traitement des complications

Nous ne pouvons parler que du syndrome urétro-conjonctivo-synovial appelé «de Reiter» Pensant au lien avec l urétrite et à l'action des antibiotiques dans celle-ci, nous avons tout essayé tétracycline, streptomycine spiramycine, etc. pour confirmer le pessimisme de FOWLER ET KNIGHT (1956) On se souvient que ces auteurs font état de 75 cas personnels dont 2 seulement con cernaient des femmes. Le syndrome fut donc 36 fois plus fréquent chez l'homme, fait d ailleurs classique. Aucun malade n avait des antécédents récents de troubles dysentériques ou de gonococcie. Dans tous les cas il y avait urétrite+atteinte inflammatoire d'au moins une articulation. Dans 22 cas, il y avait des symptômes ocu laires dont 5 avec manifestations cutanées en outre, ces manifes-tations cutanées furent observées dans 17 cas sans atteinte oculaire.

Cinq malades furent laissés au lit *sans traitement* et guérirent en 2 à 6 semaines les 70 autres reçurent divers traitements.

Pour les antibiotiques, les résultats furent les suivants

Tableau V

Antibiotiques et Synd. U.O.S. (FOWLER ET KNIGHT 1956).

Pénicilline	2 à 5 millions U	en tout.	0 guérisons/13 cas
Streptomycine	3 à 25 g	en tout	3 guérisons/20 cas
Chloramphénicol	8 à 10 g	en tout	1 guérison /5 cas
Tétracycline	8 à 24 g	en tout	5 guérisons/28 cas
Sulfathiazol	20 g	en tout	4 guérisons/27 cas

Il est intéressant de noter que plusieurs malades avaient été traités par les antibiotiques à la phase d'urétrite et que le syndrome U C.S apparut cependant

La pyrétothérapie par vaccin T A.B intraveineux ou vaccin antigonococcique (6 à 10 accès en 10–20 jours) fut plus active inefficace dans 9 cas, elle amena une amélioration fonctionnelle dans 36 cas (dont 14 guérisons après une seule série) Le *Novarsénobenzol* les antihistaminiques, les sels d or furent pratiquement inefficaces

Les salicylates, l aspirine, la butazolidine eurent une action calmante mais seulement suspensive.

L A.C.T.H ne fut employé que dans 4 cas il fut sans action dans deux cas dans un autre, il fit cesser les signes articulaires et arrêta la kératodermie (le tout reprit après arrêt du traitement) dans le dernier l action fut immédiate et à peu près complète.

La présence à ce Colloque des Drs. Catterall – qui a étudié les rapports de l uvéite avec les U.N G (1958) – Csonka – qui a suivi l évolution de 185 cas de syndromes U C.S (1958) – et Fowler, nous apportera certainement de nombreux éclaircissements.

Les cas de syndrome U C.S sont actuellement assez fréquents en Algérie les cas sérieux sont traités à l Hôpital Militaire du Val-de-Grâce à Paris et nous avons suggéré au Pr Darbon de nous faire part de son expérience, dans une communication s ajoutant à notre programme celle-ci montre que les sels d or ont eu une réelle activité.

9 Position personnelle actuelle pour le traitement des U.N G

Puisque nous avons l honneur de présenter le rapport d'introduction sur le traitement des U.N G nous voudrions attirer l attention sur quelques points pouvant – peut-être – servir d éléments de discussion.

a) Nous pensons qu il est temps de considérer les formes cliniques lorsque l on parle de l action de tel ou tel traitement et proposerions de distinguer

- l urétrite subaiguë franche, amicrobienne, type Waelsch
- l'urétrite subaiguë microbienne
- la goutte purulente matinale, amicrobienne
- la même avec présence de bactéries
- la sécrétion muco-purulente récidivante
- les complications.

b) Il est fort important de continuer à étudier la tendance spontanée à la guérison de ces différents aspects cliniques mais ceci

ne doit être fait que dans un but d'étude et la pratique du «laisser couler» ne nous paraît pas à conseiller

c) Deux types de traitement pourraient être recommandés, en routine

- Une injection de 1 g de streptomycine, pendant 5 jours, +4 g de sulfathiazol ou de mélange de sulfamides par jour
- Erythromycine (2 g par jour = 10 dragées) ou spiramycine *(3 g par jour = 12 comprimés) ceci pendant 5 jours et lorsque* les conditions économiques le permettent.

d) En cas d'échec tétracycline 1,5 g par jour pendant 4 jours

e) En cas de nouvel échec grands lavages urétro-vésicaux ± traitements urétroscopiques.

f) Il serait intéressant de voir si de petites doses (1 g par jour) de sulfaméthoxypyridazine *(Kynex, Sultirène)* peuvent remplacer les «vieux» sulfamides.

Bien entendu, nous n'avons pas la prétention d'enfermer dans des limites aussi strictes le traitement d'affections si diverses et si mystérieuses, mais il nous faut bien présenter une ébauche aux critiques des éminents Collègues qui se trouvent ici rassemblés.

B. Traitement de la trichomonase chez l'homme

Comme nous l'avons dit plus haut, la *Trichomonase s'individualise de plus en plus comme cause des U.N.G.*

De nombreux travaux indiquent la fréquence de cette étiologie, fréquence qui dépend d'ailleurs des procédés de recherches pour nous, le procédé de choix – surtout chez l'homme ou le T.V. est peu mobile – est la culture. Tous les chiffres publiés ont été très attentivement rassemblés dans le compte rendu du Colloque de Reims, en particulier par BAUER et par KUCERA. HARKNESS ET KING (REIMS, 1957) trouvent le T.V. 50 fois dans 326 U.N.G. (= 15,3%) FEO, VARANO ET FETTER (1956) 31/75 U.N.G. (= 41%) JIRA (REIMS, 1957) sur 1961 cas d'urétrite, gonococcique ou non, trouvent le T.V. 172 fois (= 8,7) nous-même (1959) 79/811 cas d'U.N.G. (= 10,4%)

Le T.V. *peut être trouvé chez l'homme apparemment sain* (COUTTS ET SILVA INZUNZA, REIMS, 1957) aussi bien que dans une urétrite aiguë, d'allure gonococcique. Ceci souligne le caractère *facultativement pathogène du T.V.* son rôle pathogène, on le sait, *a même été mis en doute* la question paraît maintenant réglée, en parti

culier par les arguments suivants 1 les partenaires des hommes atteints d'urétrite à T V sont, pratiquement constamment, atteintes de vaginite à T V (Perju 1957 Bedoya, 1959 etc.) et la guérison n'est assurée que lorsque le couple n'héberge plus de parasites. 2. les inoculations (Trussel, Hesseltine, Walters, Bauer, Langeley et McEntegart etc.) ont créé urétrite ou vaginite.

Tout en reconnaissant le pouvoir pathogène du T V quelques auteurs ne s'en inquiètent pas trop, tout au moins pour l'homme, en soulignant *la tendance spontanée à la guérison de l'urétrite à T V., chez l'homme comme chez la femme*

Depooter (1959) considère que l'urine est toxique pour le T V et ceci expliquerait la guérison spontanée de l'urétrite.

Nous n'avons pas constaté une telle action toxique. Voici par exemple, un protocole (avec Mme le Dr Roiron)

De l'urine normale, fraîchement émise, a été ajoutée à doses croissantes au milieu de culture habituel ensemencé avec 1 ml de suspension de T V vivants. Les tubes ont été mis à l'étuve à 37° et examinés 3 jours après. Un nouvel examen au bout de 6 jours permit de constater la bonne vitalité des T V dans les premiers 6 tubes.

Tableau VI

Absence d'influence de l'urine sur la pousse du T V

	Dilutions de l'urine							
	Témoin	1/10	2/10	3/10	4/10	5/10	6/10	7/10
Milieu nutritif	9 ml	8 ml	7 ml	6 ml	5 ml	4 ml	3 ml	2 ml
Urine normale	0	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml	7 ml
Suspension de T V	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Pousse au 3ème jour	+++	+++	+++	+++	++	++	—	—

Il semble que l'absence de pousse dans les deux derniers tubes s'explique par la trop grande dilution du milieu nutritif.

Le caractère pathogène facultatif (qui ne semble pas dû à des différences de souches) suppose l'intervention de facteurs favorisants infection bactérienne concomitante, état hormonal etc. des variations dans ceux-ci font comprendre les guérisons sans traitement. Notre collaborateur Cl. Sorel y insistait dès *1952* cependant, nous croyons que cette guérison spontanée n'est ni habituelle ni rapide. Nous avons eu de nombreux malades qui ont eu des écoulements avec T V pendant des années (maximum 18 ans!) évidemment il y a eu des phases d'accalmie et probablement des réinfections avec la femme non guérie mais nous avons connu des malades, devenus phobiques et s'abstenant de tout rapport sexuel pendant des mois et gardant leur urétrite.

Cet avis est d'ailleurs partagé par de nombreux spécialistes FEO VARANO ET FETTER (1956) observèrent 7 cas sur 75 (9,3%) qui durèrent de 6 à 20 mois HARKNESS ET KING (1957) JIRA (1957) NICOL (1958) tout en admettant la guérison spontanée dans quelques cas, insistent sur la nécessité du traitement et souhaitent des traitements plus rapidement actifs que ceux que nous connaissons.

Il faut également faire état de deux autres arguments 1 laisser un malade «couler» favorise une anxiété qui peut prendre une réelle importance morbide. 2. *dans bien des cas la trichomonase est une maladie vénérienne* ne pas traiter fait donc courir un risque à la partenaire.

Pour toutes ces raisons nous considérons que l'urétrite (masculine et féminine) doit être traitée

Quel traitement?

*

Le T V est, très habituellement, un parasite local le problème de son «ascension» a souvent été évoqué chez la femme (GAUDEFROY 1957 PALMER, DE BRUX ET PROUST 1957 etc.) Il l'a été moins chez l'homme

Le fait de trouver des T V après lavage de l'urètre suivi de massage prostatique est une *présomption* de l'extension extraurétrale du T V mais on peut aussi penser que le parasite a été ramassé, au passage, dans l urètre. ANKAKI a vu, en dehors de toute urétrite et lors de l'examen de spermes, T V et spermatozoïdes mélangés d une manière homogène. Une démonstration irréfutable a été apportée par KEUTEL qui, au Colloque de REIMS, nous a montré des coupes d épididyme ou l on voyait nettement le parasite dans les voies génitales.

Le T V dépasse sans doute rarement l'urètre mais dans une telle éventualité le seul traitement local ne peut être satisfaisant.

Tentatives de traitement par voie générale

On cite quelques rares essais par le novarsénobenzène ou l acétarsone, par l émétine, par l'iodure de potassium et surtout par la mépacrine *(Atebrin, Quinacrine)*

HAMMER, DE GROAT ET MAC GREGOR (1954) donnent, *per os* 800 mg par jour de mépacrine pendant 7 à 21 jours dans 4 cas ou le T V avait été constaté après massage prostatique, celui-ci dis-

parut. KEUTEL (1959) combine ce traitement avec le traitement local.

Ces dernières années l'attention a surtout été fixée sur certains antibiotiques et sur des dérivés de l'amino nitrothiazole. A notre connaissance, rien de bien particulier n'a été publié depuis le Colloque de Reims; nous serons donc très bref, pour insister davantage sur ce que nous avons obtenu avec un dérivé de l'imidazole (8823 R.P.) dont nous avons commencé l'étude clinique en 1958.

Les tétracyclines (in PUCCINELLI, 1957) ont été étudiées en particulier par PÄTIÄLÄ ET VARA. JIROVEC (1957) cite la Thiolutine; CHAPPAZ (1957) la Gramicidine et l'Endomycine. Comme on le sait, c'est surtout la Trichomycine, isolée par HOSOYA en 1951, qui fut proclamée active dans la trichomonase.

Trichomycine

In vitro, l'action de l'antibiotique est bien établie. BERTRAND (1957) la constate pour des concentrations de 5 à 12 mcg/ml; CATTERALL (1957) pour des concentrations de 50 à 500 unités/ml, à la 6ème et à la 24ème heure.

In vivo, l'antibiotique, d'après HOSOYA, a également une nette activité.

CATTERALL (1957) a examiné le *pouvoir trichomonacide du sérum et de l'urine*; le traitement était de 300000 unités chaque jour pendant 14 jours; le sérum, au milieu et à la fin du traitement (6 sujets), l'urine, à la fin du traitement (8 sujets) n'eurent pas d'action sur la pousse du T. V.

Pour l'usage thérapeutique buccal, le produit, on le sait, est présenté en dragées de 20000 unités.

Chez l'homme, CATTERALL ET NICOL (1957) trouvèrent une cure de 300000 U. par jour pendant 14 jours inefficace chez 6 sujets sur 6; ces auteurs pensent que l'antibiotique est inactivé dans l'organisme.

BEDOYA ET FERRANDEZ-ORTEGA (1957) n'eurent pas plus de succès, chez deux sujets, avec 150000 U. pendant 10 jours.

La dernière communication de MAGARA ET AMINO (Reims, 1957) ne précise pas distinctement s'il s'agissait d'hommes ou de femmes; la Trichomycine s'est montrée active, *per os*, à des doses totales de 1 à 2000000 d'unités.

Avec SIBOULET nous avons essayé l'antibiotique chez 17 hommes avec une posologie qui allait de 100 à 500 000 unités par jour × 5 à 10 jours. Aux hautes doses, il y eut quelques troubles digestifs. Nous avons observé 13 échecs totaux. Chez trois autres malades, l urétrite persista mais les T V ne furent plus retrouvés à la culture (malades non revus) Il y eut une guérison franche et durable.

Chez la femme les opinions sont également partagées le produit est actif pour les auteurs japonais inactif pour CATERALL ET NICOL ainsi que pour BEDOYA.

Aminitrozole

Comme le rapellent CAVIER et coll. (1957) l amino-2 nitro-5 thiazole fut d abord utilisé dans diverses maladies parasitaires des oiseaux.

BUSHBY ET COPP étudièrent, chez l animal, certains dérivés de l aminonitrothiazole, dont le dérivé formylé fut utilisé localement chez la femme.

CUCKLER, KUPFERBERG ET MILLMAN (1955) découvrirent l'action, *in vitro* et *in vivo* du dérivé acétylé l acétamido-2 nitro-5 thiazole, nom générique aminitrozole aux U.S.A. acinitrazole en Allemagne, France et Angleterre *(Trithéon, Tricho red Gynofon)*

In vitro les travaux de CUCKLER et coll. furent récemment confirmés par CAVIER et coll. et par CATTERALL

CAVIER, SAVEL ET RODARD (1957) fixent aux concentrations suivantes les taux d aminitrozole capables de tuer une suspension de 500 T V /ml

30 mcg/ml après un contact de 24 heures
100 mcg/ml après un contact de 6 heures
300 mcg/ml après un contact de 2 heures
500 mcg/ml après un contact de 1 heure.

A une concentration de l ordre de 1 mcg/ml sur une culture de 100 T V /ml, l'aminitrozole se montre trichomonastatique les subcultures ne réussissent pas.

Pour CATTERALL (1957) le produit s est montré trichomonacide en 1 heure à 5 mg/ml, en 6 heures à 500 mcg/ml, chiffres plus élevés que ceux de CAVIER et coll.

In vivo l'action du produit fut surtout étudiée chez la souris. SCHNITZER et coll. (1950) puis LYNCH et coll. (1955) avaient montré que l'injection de trichomonas dans le tissu sous-cutané de la

souris aboutissait à des abcès permettant l étude de drogues anti-trichomonas. COCKLER et coll (1955) inoculèrent le *tr foetus* par voie intra péritonéale et appliquèrent, avec succès, l aminitrozole par voie buccale ou péritonéale. Trois guenons avec une vaginite à T V furent traitées par voie buccale et la guérison fut observée pour l'une d elle par ce seul traitement oral.

Le pouvoir trichomonacide de l'urine et du sérum fut également étudié par CATTERALL (1957) Bien que l aminitrozole puisse être détecté dans l urine et dans certains tissus (cité par THIÉRY 1957) l urine de 10 sujets ayant reçu 300 mg par jour pendant 10 jours ne fut pas active sur les cultures de T V chez 4 sujets, au cours ou à la fin du traitement, le pouvoir trichomonacide du sérum ne fut pas augmenté.

Pour l usage humain, l aminitrozole, on le sait, est présenté – pour l'administration par voie générale – sous forme de dragées à 100 mg

Chez l'homme PERL, GUTTMACHER ET RAGGAZONI (1955) trouvèrent des T V dans le sperme de 28 hommes dont les femmes avaient une vaginite à T V Ces hommes furent traités par voie buccale 10 ne furent pas revus, les T V ne furent pas retrouvés chez les 18 autres 16 après une cure, 2 après deux cures de 300 mg par jour × 10 jours.

CATTERALL ET NICOL (1957) utilisèrent la même posologie chez 6 hommes mais sans succès. Miss BARNES (1957) fut «désappointée» par ses essais préliminaires.

Chez la femme le produit est actif par voie vaginale mais, par voie orale exclusive, il ne semble avoir donné des résultats intéressants (35%) qu à PERL et ses coll (1955) et à BRET (1957) qui, après 300 mg par jour pendant 5 jours, voit le T V disparaître chez 15 femmes sur 25 (= 60%) Les essais ultérieurs départageront les divers auteurs.

Nous n avons pas d expérience personnelle de l'aminitrozole

Dérivé de l'imidazole 8823 R.P

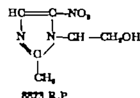
HORIE (1956) a fait connaître les propriétés trichomonacides de l'azomycine (nitro-2 imidazole) découverte par NAKAMURA (1955)

COSAR ET JULOU (1959) ont retrouvé l action de ce dérivé en cherchant des antibiotiques actifs contre le T V et ceci les a amenés

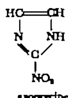
à sélectionner un autre dérivé, moins toxique et plus actif 1 (hydroxy-2 éthyl) 1 méthyl 2 nitro-5 imidazole ou 8823 R.P Nous rappellerons leur étude expérimentale, comparative avec l azomycine et l aminitrozole, et qui nous a conduit à entreprendre l étude clinique.

Formules

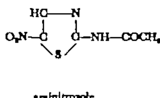
Les formules des trois produits sont les suivantes



8823 R.P



azomycine



aminitrozole

Toxicité

Le tableau ci-dessous indique la toxicité trouvée, chez la souris, après administration buccale

Tableau VII

Toxicité du 8823 R.P pour la souris (Cosar et Julou, 1959)

	8823 R.P	azomycine	aminitrozole
Dose léthale 50 % (dose unique)	4300 mg/kg/p.o.	150	630
Dose quotidienne maximum tolérée (5 jours d administration)	2500 mg/kg/p.o.	50	200

En toxicité chronique (un mois) *per os* rien n a été noté chez le rat à 50 mg/kg/jour ou chez le chien à 100 mg/kg/jour Les examens fonctionnels ou hématologiques n ont montré aucune anomalie.

Le produit est bien toléré par la cornée et le derme du lapin.

Activité in vitro

Les concentrations minimum capables de tuer 99 % des T V en 24 heures furent

Tableau VIII

Activité in vitro, 24 heures de contact.

8823 R.P	1/400 000	(= 2,5 mcg/ml)
azomycine	1/25 000	(= 40 mcg/ml)
aminitrozole	1/75 000	(= 15 mcg/ml).

Activité in vivo

La technique de Lynch et coll., déjà résumée fut utilisée. Les souris furent traitées dès l inoculation et pendant les 4 jours suivant l inoculation hypodermique des T V puis sacrifiées au 7ème jour

Tableau IX
Doses totalement protectrices en mg/kg, per os et par jour (Cosar et Julou).

8823 R.P	12,5
azomycine	50
aminitrozole	100

Recherches complémentaires

Le 8823 R.P s est montré sans action sur le lactobacillus de Doderlein ni – malheureusement – sur le *Candida albicans* Nous avons vérifié, avec L. J Borel, qu il était sans action sur les spermatozoïdes de cobaye ou de lapin.

Pouvoir trichomonacide de l'urine ou du sérum

Avec Mme Roiron et L. J Borel, nous avons étudié le passage du 8823 R P dans l urine et le sang après avoir absorbé une dose buccale unique de 500 mg

Tableau X
Pouvoir trichomonacide après ingestion d'une dose de 500 mg, *per os*.

Heures après l'ingestion	Sujets	Dilutions finales de l'urine 1/10	1/100	1/400	1/1000	Témoins
0 à 2	R	—/—/—	+++/—/±	+++	+++/—/+++	
	B	—/—/—	±/—/—	—/+++	+++/—/+++	+++
	D	—	—		++	
2 à 4	R	—/—/—	—/—	—	+/—/++	
	B	—/—/—	—/—/—	—/—	+/—/±	+++
	D	—/—	—		+++	
4 à 6	R	—/—/—	—/—	—/—	++/++	+++
	B	—/—/—	—/—	—/±	++	
6 à 9	R	—/—/—	—	±	+++	+++
	B	—/—/—	—	—	—	
		Dilutions finales du sérum 1/10	1/100		1/1000	
1 heure	R	—	++			+++
	D	—	++		++	
2 heures	R	—	++			
	D	—	++			
3 heures	B	±/±	±/±		±	+++

Les traits obliques séparent les différents essais effectués.

Ce tableau permet une importante conclusion. le 8823 R.P rend le sérum trichomonacide à la dilution de 1/10 pendant 3 heures au moins et confère la même propriété à l urine pendant plus de 4 heures pour des dilutions de 1/100 à 1/1000

*

Pour l usage humain, le produit est présenté* actuellement, pour la voie orale, en comprimés à 250 mg (en outre comprimés gynécologiques à 500 mg et gelée urétrale à 5%)

Nous avons commencé nos essais au début de l'année 1958 et avons communiqué nos premiers résultats, masculins et féminins, avec Mme Roiron, A. Siboulet et L. J Borel en Janvier 1959

Etant donné le titre de notre exposé, nous parlerons essentiellement de nos résultats masculins.

Etude clinique du 8823 R.P

Méthode

Au début de nos essais, nous avons employé le 8823 R.P dans les U.N G même si nous n avions pas trouvé de T V

Au total, vingt-sept hommes ont été traités

T V non constatés 14 cas

T V constatés 13 cas.

Ces malades étaient sujets soit envoyés par nos Collègues au Centre d'Etude des U.N G (Institut Alfred Fournier) soit adressés à la Clinique Urologique de la Faculté (Professeur B. Fey Hôpital Cochin) et vus par notre ami et collaborateur le Dr Siboulet soit examinés, en ville, par celui-ci.

La plupart de ces malades, nous furent envoyés par des Urologues, après échec des traitements antérieurs.

Sauf deux Nord-Africains, tous les consultants étaient de race blanche les âges extrêmes ont été 21 et 55 ans.

Le diagnostic parasitologique et les contrôles de l action du traitement étaient faits par examen de la sécrétion urétrale, après coloration au May-Grünwald-Giemsa et par culture sur le milieu mis au point par Mme Roiron et Mlle Champanhet (1958) dans notre Service. Nous considérons que la recherche du T V sur préparation humide est peu satisfaisante chez l'homme car le parasite s'y montre peu mobile.

---

* Nom spécialité *Flagyl.*

Pour les contrôles de guérison, les mêmes recherches étaient effectuées après massage prostatique et, parfois, après centrifugation des urines.

La *posologie* (voir tableau) fut généralement de 500 mg *per os* par jour 10 jours de suite un comprimé de 250 mg le matin un autre le soir Assez souvent, le premier jour la dose fut de 200 mg* pour tâter la tolérance digestive.

Nous avons également employé une gelée à 5% soit pour application intra urétrale après miction, soit en application externe en cas de balanite (cette gelée, précieuse en cas de balanite nous paraît sans grande utilité pour le traitement endo-urétral)

Résultats

Tableau XI

Résultat du 8823 R.P *per os*, dans l'urétrite masculine à T V

No.	Ancienneté de l'urétrite	Traitement en mg jours	Résultats	Recul
1 (B. 341)	6 ans	4 à 800 × 7 puis	Assèchement temporaire.	
		5 à 800 × 17	Assèchement	1 mois
2 (G 393)	7 mois	500 × 8	T V disparus. Ecoulement	
			persiste, intermittent	12 mois
3 (B. 400)	?	500 × 20	Urètre sec	40 jours
4 (B. 445)	1 an	800 × 10	Urètre sec	1 mois
5 (P 461)	1 an	2 à 500 × 10	Urètre sec	4 mois
6 (N.S. 40)	?	500 × 8	Urètre sec	6 mois
7 (H.S. 34)	2 ans	2 à 500 × 10	Urètre sec	3 mois
		+ gelée (irritation)		
8 (R.S. 45)	6 mois	2 à 500 × 10	Rechute	
		Idem	Guérison apparente	8 mois
9 (B.S. 42)	2 ans?	500 × 8	Urètre sec	6 mois
10 (P.S. 30)	1 mois	500 × 8	Urètre sec	6 mois
11 (A.S. 38)	1 an	2 à 500 × 10	T V disparus. Ecoulement	
			persiste	2 mois
12 (R.S. 44)	2 ans	2 à 500 × 10	Urètre sec	1 mois
13 (L. 491)	10 ans	500 à 750 × 10	Urètre sec	4 mois
		+ gelée sur balanite		

Toutes les observations se ressemblent. A titre d exemple, nous résumerons celles de nos cinq premiers malades, vus à l Institut Fournier

A *1* (B. 341) Urétrites intermittentes depuis 6 ans. V en mars 58, avec une urétrite aiguë à T V Divers antibiotiques essayés; 4 à 800 mg par jour per os, de 8823 R.P × 7 jours = urètre sec. Reprise de l'urétrite 7 jours après mais sans T V 5 à 800 mg par jour × 17 jours = urètre sec. Le reste un mois près, Parti, par écrit.

\ *2* (G. 393). Urétrite subaiguë T \ + + depuis 7 mois. Echec de diphétarsone *(Bémarsal)* Conessine, Trichomycine, Spiramycine Mis au 8823 R P : 500 mg par

---

* Comprimés expérimentaux à 100 mg.

jour × 8 jours (+ gelée urétrale) = amélioration, plus de T V. Depuis 6 mois, nombreux contrôles toujours pas de T V mais écoulement intermittent qui reste rebelle à de nombreux antibiotiques et sur lequel deux nouvelles « séries » de 8823 R.P furent sans effet. Urétroscopie : fulguration d'une caverne prostatique. Nombreuses cultures pour T V négatives de Juillet 1958 à Juin 1959.

N° 3 (B. 400). Urétrite légère, T V ++ 500 mg, per os, × 20 jours = urètre sec pendant 40 jours. Sans nouvelles depuis.

N° 4 (B. 445) Urétrite intermittente datant d'un an. T V ++ 8823 R.P 800 mg, per os, × 10 jours = urètre sec, le restant après 1 mois.

N° 5 (P. 461) Urétrite post-gonococcique, présence de T V dans la sécrétion prostatique durant un an. Essai infructueux de *Bémeral* et de Trichomycine. 8823 R.P 2 à 500 mg par jour pendant 10 jours. Canal sec, léger prurit urétral, absence de T V. Bon état, suivi 4 mois.

Nos résultats dans les *urétrites sans T V* sont pratiquement nuls nous y avons prescrit le 8823 R.P., à doses allant parfois jusqu'à 1 g par jour et l'administration fut parfois prolongée jusqu'à 20 jours. Sur 14 cas d'urétrite légère ou de goutte matinale chronique nous avons observé deux assèchements mais, étant donné le caractère capricieux de ces urétrites, ceci ne nous paraît devoir être retenu.

Trois fois des levures avaient été constatées (en particulier un cas assez sérieux de candidose à plusieurs foyers, rebelle à la nystatine) l'action du 8823 R.P fut nulle, comme le laissait prévoir l'étude *in vitro*.

Tolérance

Nous avons donné, *per os* du 8823 R.P à 27 hommes mais également à 31 femmes* Pour la tolérance, nous pouvons donc faire état de 58 sujets.

---

* Nos résultats, chez la femme, sont actuellement les suivants avec le 8823 R.P Durée moyenne du traitement 10 jours

a) *traitement mixte:* 500 mg per os + matin et soir un comprimé vaginal à 250 mg.
- 4 vaginites sans T V = 4 *échecs*
- 21 vaginites avec T V = 17 disparitions du T V (leucorrhée persistante dans 5 cas) *4 échecs*

b) *traitement uniquement vaginal.*
- 4 vaginites avec T V = 3 disparitions du T V (leucorrhée persistante 1 cas) *1 échec*

c) *traitement uniquement buccal.*
- 6 vaginites avec T V = 5 disparitions du T V (leucorrhée persistante 1 cas) *1 échec.*

Deux hommes, atteints d urétrite sans T V ont très bien supporté 1 g par jour pendant 16 et 18 jours, respectivement.

Chez d autres sujets, le traitement buccal a permis de noter quelques incidents, résumés dans le tableau XII

Tableau XII

Incidents du traitement buccal, chez 58 sujets.

	Hommes	Femmes	Total
Gêne gastrique	3	8	11
(dont nausées	1	3)	
Diarrhée		1	1
Céphalée, rougeur de la face		1	1
Sécheresse de la bouche		2	2

Deux fois, des femmes ont interrompu le traitement il fut repris et bien toléré chez l une, non repris chez l autre car *le résultat* espéré était obtenu.

Un homme, sur 6 s'est plaint d irritation après usage de la gelée endo-urétrale.

Etant donné que le 8823 R.P est un dérivé nitré, une attention particulière a été portée à la *formule sanguine*

Chez 10 malades (hommes et femmes) ayant eu au moins 10 jours de traitement et réexaminés le dernier jour du traitement, il n y eut aucune variation comme le montre le tableau suivant qui indique les moyennes trouvées avant et après traitement.

Tableau XIII

Formules sanguines

Hématies	4 333 500	devenant	4 231 500
Leucocytes	5 358	devenant	5 971
Polynucléaires neutrophiles	63,9 %	devenant	64,5 %
Polynucléaires éosinophiles	3,2 %	devenant	2,9 %
Polynucléaires basophiles	0,8 %	devenant	0,8 %
Lymphocytes	22,1 %	devenant	24,5 %
Monocytes	8 %	devenant	7,3 %

D autres malades n ont eu qu un seul examen, après traitement les chiffres étaient normaux.

Discussion

Une expérience de 13 cas d urétrite masculine à T V est bien faible pour affirmer l action trichomonacide du 8823 R.P Cependant nos essais thérapeutiques antérieurs, avec les autres médica

ments ne nous permettent pas de penser que le T V aurait disparu, *spontanément* en quelques jours, dans une série continue de 13 cas.

La disparition du T V et la guérison des urétrites nous paraît donc liée à l administration du produit et nous rapprochons cela du pouvoir trichomonacide du sérum et de l urine

Les malades vénériens, lorsqu ils sont guéris, ne se font pas suivre comme on le souhaiterait et le recul dans 3 cas, ne fut que d un mois. Tous nos malades se montraient très préoccupés de leur urétrite, ils avaient déjà suivi des traitements et furent satisfaits des rapides résultats obtenus il nous semble qu ils seraient revenus s il y avait eu reprise de l'écoulement urétral.

L action du 8823 R.P., jusqu ici, se limite, dans l urétrite, aux seuls cas ou le T V est en cause* Nous y voyons une preuve supplémentaire de la réalité du pouvoir pathogène du T V

Résumé

Grâce à la coopération internationale dont le Premier Symposium canadien sur les Urétrites non gonococciques est une brillante démonstration, les U.N.O – qui désespéraient tant de malades et médecins il y quelques années – voient leurs problèmes s'éclaircir peu à peu. Ces U.N.O., en général, ne sont pas graves mais leur guérison spontanée est qu exceptionnelle et il faut leur opposer une thérapeutique active, d'autant que leur retentissement psychique est loin d'être négligeable. Lorsqu'aucune cause est certaine, les antibiotiques donnent environ 60 % d assèchement mais deux questions se posent la tolérance, qui doit être excellente car il s'agit d'une maladie bénigne, le prix de revient du traitement. Pour les échecs, il faut savoir revenir aux vieux traitements locaux tels que JANET les avait codifiés. Le lien entre les U.N.O. et le grave syndrome Urétro-Oculo-Synovial doit encore être étudié. Les traitements en sont décevants; cependant, l'aurothérapie donne un espoir Le rôle du T V dans l'urétrite nous paraît bien établi, dans un pourcentage qu'il faudrait mieux définir en recourant systématiquement aux cultures.

Dans cette urétrite masculine à T V il semble que le traitement général soit le plus logique. Jusqu'ici, le traitement général de la Trichomonase était très discuté. C'est un problème qui nous particulièrement intéressé et nous retenons avec espoir les résultats que nous avons obtenus avec l'(hydroxy-2' éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (8823 R.P *Flagyl*) dont l'action expérimentale fut découverte par COSAR ET JULOU, dont nous avons constaté le pouvoir trichomonacide sérique et urinaire après ingestion et qui, chez l'homme, nous permis de noter la disparition du parasite dans une série continue de 13 cas. Cette action est d'ailleurs confirmée chez la femme, *per os*, et par voie vaginale.

Bien des problèmes restent à résoudre. Il semble aussi qu il faille appliquer à une meilleure classification clinique des U.N.O. pour que soient mieux appréciés les résultats des diverses thérapeutiques à l'étude. Ceci veut dire qu il y encore substance à des réunions comme celle-ci soyons-en satisfaits puisqu elles apporteront peu à peu la solution des problèmes posés ceci dans une ambiance dont, personnellement, nous apprécions hautement l'agrément et la qualité.

Pour les U.N.O. en général, il serait intéressant d'étudier des associations (antibiotiques, sulfamides, nystatine, etc.)

Summary

The problems of non-gonococcal urethritis are being clarified, thanks to international effort, as exemplified by the recent Canadian symposium. Non-gonococcal urethritis customarily is not serious even though spontaneous healing is unusual. Nonetheless, active treatment is necessary because of concomitant psychic upset. In 60% of cases, even though etiology is not clarified, the use of antibiotics is followed by cessation of discharge the problems of drug sensitization and cost must be considered. When antibiotics fail, reliance must be on topical therapy as classified by Janet When non-gonococcal urethritis is part of the syndrome of urethritis, ocular inflammation and synovitis, usual therapy is disappointing- gold salts offer some hope in treatment.

Male urethral trichomoniasis may require culture for diagnosis and logically demands systemic therapy t present controversial. Using 1-(2'-hydroxy-ethyl)-2 methyl-5-nitroimidazole (RP 8823 or Flagyl) the subject of experiments by Cosar and Julou, brought about disappearance of the parasites in 13 consecutively treated cases. Similar results were obtained in women, using both oral and vaginal routes.

Improved clinical classification of the various types of non-gonococcal urethritis is essential for better evaluation of therapy and its results.

Zusammenfassung

Da eine spontane Heilung der unspezifischen Urethritis sehr selten ist, empfiehlt es sich, eine energische Behandlung einzuleiten, obwohl es sich meist um eine relativ harmlose Erkrankung handelt, deren Wirkung auf die Psyche des Patienten jedoch nicht unberücksichtigt bleiben darf. Bei unklarer Ätiologie ist die Anwendung der Antibiotica in etwa 60% der Fälle erfolgreich. Da es sich um eine gutartige Erkrankung handelt, sollte man bei Anwendung der Antibiotica keine Nebenwirkungen in Kauf nehmen. Auch die Frage der Behandlungskosten ist zu prüfen. Versagt die antibiotische Behandlung, soll man auf die von Janet angegebene örtliche Behandlung zurückgreifen. Die Zusammenhänge zwischen der nicht gonorrhoischen Urethritis und dem ersten urethro-oculo-synovialen Syndrom sind noch nicht geklärt. Die Behandlung ist noch nicht befriedigend, jedoch berechtigt die Goldtherapie zu Hoffnungen.

Bei der Trichomonadenurethritis, deren Häufigkeit durch systematische Kulturen genauer bestimmt werden sollte, erscheint eine Allgemeinbehandlung angezeigt. Wir erwähnen die Ergebnisse, die wir mit Flagyl 8823 RP erhalten haben, dessen experimentelle Wirksamkeit von Cosar und Julou entdeckt wurde, und dessen trichomonacide Wirkung im Serum und Urin wir feststellen konnten. Nach seiner Verordnung waren bei keinem einer 13 Patienten umfassenden Versuchsreihe Trichomonaden mehr nachweisbar. Diese gute Wirksamkeit wurde von anderer Seite bei der Frau nach oraler Medikation und vaginaler Anwendung bestätigt.

Willcox, R. R.: Urol. int. 9: 329–334 (1959)

St. Mary' Hospital, London, England

The Influence of Methyl Prednisolone on the Outcome of the Treatment of Uncomplicated Non Gonococcal Urethritis with Tetracycline

L'influence de la méthyl prednisolone sur l'issue du traitement par la tétracycline de l'urétrite non gonococcique sans complications

Der Einfluß von Methyl-Prednisolon auf das Ergebnis der Behandlung von unkomplizierter nicht gonorrhoischer Urethritis mit Tetracyclin

R. R. WILLCOX

Introduction

Cortico-steroids have already been used in venereology for a number of conditions.

In syphilis the early experimental work was done in rabbit syphilis (e.g by TURNER AND HOLLANDER, 1954) Cortisone has been shewn to delay the appearance and reduce the severity of the orchitis although there is no effect on TPI titres (SCHMIDT et al. 1957) The organisms may flourish although the lesions are reduced in extent (DE LAMATER et al. 1952) Particularly has the effect on the Herxheimer reaction been studied (SHELDON et al. 1952)

In the human field DEPAULI (1956) shewed that steroids would diminish the Herxheimer reaction in early syphilis and DE GRACIANSKY AND GRUPPER (1955 1957) reported that cortisone would attenuate the Herxheimer reaction in all stages of the disease. The use of steroids may therefore be justified in cases of syphilis in which the effects of such a reaction are to be feared although a rebound phenomenon" may occur on discontinuance of the hormone (TURNER AND HOLLANDER, 1954) Corticosteroids are also effectively used in the treatment of allergic reactions to penicillin (e.g LANCET 1957 MCFARLAND 1958)

These hormones have also been tried in the treatment of the lightning pains of tabes dorsalis (DE GRACIANSKY AND GRUPPER,

1957) and hydrocortisone has even been given intrathecally for this complaint (GARDE AND VIALA, 1957) They have also been used in the treatment of syphilitic nerve deafness (MURPHY et al 1958) but as the severity of symptoms in both of these conditions varies according to a number of unknown factors, and only small numbers of cases have so far been treated, it is impossible yet to evaluate properly the effects of such treatment.

Cortisone has enjoyed the longest use in the treatment of syphilis topically for the interstitial keratitis of congenital syphilis for which it is now widely used throughout the world (e.g WOODS, 1951 SIMPSON et al. 1951 KLANDER AND MEYER, 1954 HORNE, 1955 ABROUD 1955 SANCHEZ BEAUJON 1955 MAZZINI et al. 1955 OKSALA, 1957 ASHWORTH, 1958) Although cortisone is not curative of interstitial keratitis and its use has to be continued throughout the natural course of the disease, it certainly quickly clears the eye of visible inflammation and the prognosis of the treated eye as regards ultimate vision is usually satisfactory

Steroids have been little used in gonorrhoea although WILLCOX (1959) has noted that methyl prednisolone had no effect on the outcome of this disease treated with tetracycline. Hydrocortisone has however been used locally in the treatment of urethral stricture (BONNER et al. 1955) and LYONS AND BONNER (1957) claimed successful results in 51 of 56 patients with urethral stricture so treated. Hydrocortisone tablets have also been used locally in the treatment of trichomonatous vaginitis (ROLAND et al., 1956 THOMAS, 1957 LANG 1957) They did not prove curative but would suppress symptoms

Cortisone and ACTH have also been given in the treatment of Reiter's syndrome (OGRYZIO AND GRAHAM 1950 HALL AND FINEGOLD 1953 LARSON AND ZOECKLER, 1953) Although a number of authors, e.g FOXWORTHY et al., 1956, have considered steroids to be valuable in this condition others e.g FOWLER AND KNIGHT 1956 have not been so impressed.

Although a little has been published concerning the use of cortisone preparations administered urethrally in the treatment of non-gonococcal urethritis (e g SCHULTZE et al 1954) few reports, however are so far available concerning the action of steroids given systematically in this condition.

The present paper concerns the treatment of 75 male cases of uncomplicated non-gonococcal urethritis with tetracycline plus

prednisolone the results of which are compared with 75 similar cases in which tetracycline alone was used.

Case Material

The average age of the 150 patients was 29.3 years (extremes 19–52 years) 54 were married and 96 were single Twenty-eight of the group receiving steroids and 36 of the other group (total 64) were Negroes, mainly from the West Indies.

Only 40 patients had had no previous venereal incident but the remaining 110 patients had had no less than 187 previous attacks of gonorrhoea, 126 of non-gonococcal urethritis, 2 of syphilis, 2 of pediculosis, 3 of genital warts 2 of unspecified penile sore and one each of penile furuncle, balanitis, anxiety and excess of smegma making a total of 326 previous incidents for the group. The average number of previous incidents was 2.2 and ranged between 2.0 and 2.5 between non-Negroes and Negroes in both groups, respectively

The urethral discharge had been present for 1–7 days in 110 patients, for 8–14 days in 25 and for more than 14 days in 15 89 complained of some dysuria and 61 did not.

The source of infection was a stranger in 81 a friend in 47 the wife in 16, a male in 3 and was unknown in 3 The apparent incubation period was within 1–7 days in 70 8–14 days in 24 over 14 days in 40 and unknown in 16

Gonococci were excluded by urethral smear in all cases prior to treatment. The Wassermann and VDRL (or Kahn) reactions were both negative in 134 patients, the Wassermann reaction was negative and the VDRL (or Kahn) reaction was positive in 15 and both tests were positive in 1 patient. All of the patients whose sera were reactive were Negroes. A gonococcal complement fixation test was performed on sera from 132 patients. Negative results were obtained in 115 doubtful results in 6 and positive results in 6. The sera from 3 patients were anti-complementary and in 2 cases the test could not be performed properly on account of haemolysis.

Case Management

The tetracycline used in both series was tetracycline phosphate supplied in capsules each equivalent to 250 mg of the hydrochloride. The patients in the steroid-treated group received identi-

cal looking capsules each containing in addition 4 mg of methyl prednisolone.

All patients were given 16 capsules to the taken one four times a day for 4 days. Thus one group of 75 patients received a total of 4 0 g of tetracycline compound alone and the other the same amount of tetracycline compound plus 64 mg of prednisolone.

After treatment the plan was to observe the patient at approximately one, two, four eight and twelve weeks from therapy At each visit the urethra was examined for discharge a smear being taken if present, and the urine for haze and threads. The intention was to examine the prostatic secretion at least twice during surveillance and to perform final serum tests for syphilis at the end of three months Observation was discontinued should re-treatment prove necessary and of course, not all patients attended at the times requested The follow-up obtained in the two groups was, certainly for the first month of observation, very similar in the two groups (table I)

Table I
Follow-up

Follow-up	Tetracycline only	Steroids plus Tetracycline	Total
0	75	75	150
1– 7 days	63	67	130
8–14 days	54	55	109
15–21 days	46	49	95
22–28 days	43	42	85
1–2 months	40	32	72
2–3 months	30	18	48
Over 3 months	19	9	28

Results

The results obtained in the two groups are shewn in table II

Thus of 150 patients treated 130 were followed The status of 81 was satisfactory at the last visit while 13 subsequently developed reinfections with gonorrhoea and 36 a recurrence of non-gonococcal urethritis (27.7%)

Of the 75 patients receiving tetracycline alone 63 were followed and there were 17 recurrences of non-gonococcal urethritis within 3 months (27.0%) Of the 75 patients receiving tetracycline plus steroids 67 were followed and there were 19 recurrences within three post treatment months (28.4%) No attempt has been made to distinguish relapse from reinfection.

Table II

Drug	Treated	Followed	Satis.	Gonorrhoea	Recurrence within 3 months	% Recurrence of those followed
Tetracycline alone	73	63	39	7	17	27.0
Tetracycline plus steroids	73	67	42	6	19	28.4
Total	150	130	81	13	36	27 7

In neither series were any complications of the disease (e.g Reiter's syndrome or epididymitis) noted.

Both preparations were well tolerated and in no cases was the treatment discontinued on account of side-effects. Three patients complained of anal soreness or rectal burning or irritation and two others complained of pain on the tip of the tongue which "went yellow and peeled" in one case – all of which were considered as being due to the tetracycline. Steroids had been used in 2 of these cases and not used in 3

Acknowledgement

Thanks are expressed to Dr H. A. Tooker of the Upjohn Company Kalamazoo, Michigan, U.S.A. for kindly providing the tetracycline and steroid preparations used in this study

Summary

1 The uses to which steroids have been put in venereology have been reviewed.

2. Seventy-five male patients with uncomplicated non-gonococcal urethritis have been treated with 4 g. of tetracycline phosphate daily for 4 days. Seventy-five similar cases have been treated with the same dosage of 4 g. tetracycline phosphate plus 64 mg of methyl prednisolone supplied in similar-looking capsules and given over the same time.

3. Of the 73 patients given tetracycline phosphate plus methyl prednisolone 67 were followed and there were 19 recurrences of non-gonococcal urethritis within 3 months (28.4 %)

4. Of the 73 patients given tetracycline phosphate alone 63 were followed and there were 17 recurrences within 3 months (27.0 %)

5. There was thus little to indicate that methyl prednisolone in the doses given influenced the course of non-gonococcal urethritis when treated with tetracycline.

6. Both preparations were well tolerated and no side-effects attributable to the methyl prednisolone were noted. No complications to the disease developed in either series.

Résumé

Il s'agit de l'évaluation de l'action de la prednisolone adjointe à la tétracycline dans le traitement de l'urétrite non-gonococcique.

75 malades hommes atteints d'urétrite non gonococcique non compliquée furent soignés à l'aide de 4 capsules de phosphate de tétracycline par jour chaque capsule équivalant à 250 mg de chlorhydrate, et contenant en plus chacune 4 mg de méthyl-

prednisolone ce traitement fut poursuivi pendant 4 jours (soit au total 4 g de tétracycline et 64 mg de stéroïde).

Une autre série semblable de 75 malades fut traitée avec la même quantité de phosphate de tétracycline contenue dans des capsules de même aspect, mais sans prednisolone.

On put suivre 63 des malades soignés par le phosphate de tétracycline seul; parmi ceux-ci il y eut 17 rechutes pendant les 3 mois qui suivirent le traitement (27,0 %).

On put, par ailleurs, suivre 67 des malades traités au phosphate de tétracycline plus stéroïde et on constata parmi ces malades 19 rechutes en 3 mois (28,4 %)

Les deux présentations furent bien tolérées. Les seuls effets secondaires observés furent langue douloureuse dans 2 cas sensation de brûlure ou d'irritation rectale dans 3 cas. On n'observa aucun effect secondaire attribuable au stéroïde.

En conclusion, l'auteur estime que, dans les limites des doses emloyées, la méthylprednisolone est sans effet sur le cours de la maladie ni sur le résultat du traitement par la tétracycline.

Zusammenfassung

1 Die Verwendung der Steroide in der Venereologie wird dargestellt.

2 75 männliche Patienten mit unkomplizierter nicht gonorrhoischer Urethritis wurden 4 Tage lang mit 4 g Tetracyclinphosphat täglich behandelt. 75 ähnliche Fälle wurden gleich lange mit der gleichen Dosis von 4 g Tetracyclinphosphat plus 64 mg Methylprednisolon in ähnlich aussehenden Kapseln behandelt.

3. 67 der 75 mit Tetracyclinphosphat plus Methylprednisolon behandelten Patienten wurden nachuntersucht es traten innerhalb von 3 Monaten 19 Rezidive an nicht gonorrhoischer Urethritis auf (28,4 %).

4 63 der 75 mit Tetracyclinphosphat allein behandelten Patienten wurden kontrolliert es gab innerhalb von 3 Monaten 17 Rezidive (27 %)

5. Methylprednisolon hat somit in der angegebenen Dosierung keinen Einfluß auf den Verlauf der nicht gonorrhoischen, mit Tetracyclin behandelten Urethritis.

6 Beide Präparate wurden gut vertragen, und es wurden keine Nebenwirkungen durch das Prednisolon festgestellt. Bei keiner der beiden Behandlungsarten entwickelte sich irgendeine Komplikation der Erkrankung.

Sylvestre L. et Ethier J. Urol. Int. 8: 333–336 (1959)

Service de Vénéréologie de l'Hôpital Notre Dame, Montréal, Canada

Traitement des urétrites non gonococciques par la Rovamycine

Treatment of Non-Gonococcal Urethritis with Rovamycine
Behandlung der nicht gonorrhoischen Urethritis mit Rovamycin.

LUCIEN SYLVESTRE ET JACQUES ETHIER

Nous avons publié, en 1957 dans «L Union Médicale du Canada» une note relatant les résultats que nous avons obtenus dans une première série de 33 malades souffrant d urétrites non gonococciques traités avec la Rovamycine. Depuis lors, ayant continué de traiter nos malades avec ce produit, nous avons pensé qu il serait utile de rapporter notre expérience dans une série comprenant 123 malades.

La Spiramycine (Rovamycine) est un antibiotique français, isolé en 1953 par PINNERT-SINDICO dans les laboratoires Specia Rhône Poulenc à Paris des bouillons de culture d une espèce de Streptomyces particulière qui a été dénommée Streptomyces ambofaciens. Ce produit s est révélé très actif contre les bactéries Gram positives.

DUREL en France (1954) WILLCOX en Angleterre (1956) publient les premiers résultats obtenus avec la spiramycine dans les traitements des urétrites non gonococciques.

Nos résultats actuels et ceux obtenus en 1957 confirment ceux publiés par DUREL, SIBOULET et PASTINSZKY et coll.

Nos essais ont porté sur 123 malades souffrant d urétrites non gonococciques. Sur ces 123 malades nous n avons pu en suivre que 113 pendant 3 mois, car 10 ne se sont pas présentés pour les contrôles. Ces 113 malades ont reçu la Rovamycine par voie orale pendant 3 à 7 jours, avec une posologie variant de 2 à 4 g donc 8 à 16 capsules de 250 mg par jour en doses fractionnées.

La grande majorité de nos malades a reçu 3 g par jour pendant 5 jours donc une dose totale de 15 g La Rovamycine a été bien tolérée et aux doses employées elle ne nous a donné que de rares incidents par exemple diarrhée dans quatre cas.

Les 113 malades souffraient d urétrite non gonococcique (écoulement urétral ou goute matinale) depuis 2 à 700 jours, et même, dans un cas depuis 18 ans.

Voici les résultats

Nombre de cas traités	Résultats	
	Guérisons	Echecs
113	86	27
	76,1 %	23,9 %

Ainsi, sur les 113 malades, 86 (76.1 %) ont bien réagi au traitement. Les symptômes sont disparus habituellement en l espace de 3 à 6 jours chez certains sujets, des filaments légers, muqueux ont persisté pendant une ou deux semaines.

Parmi les échecs, nous avons eu 9 cas chez qui nous avons trouvé des trichomonas dans la culture d une goutte de la secrétion après massage prostatique. En enlevant ces 9 cas, il reste 18 cas d échecs véritables, soit un peu moins de 16%

Les résultats que nous avons obtenus après presque 3 ans d expériences sont très encourageants et nous pensons, avec Durel et Siboulet que la Rovamycine est un des traitements les plus efficaces des urétrites non gonococciques.

Résumé

Les auteurs ont traité par la Rovamycine 123 malades souffrant d'urétrites non-gonococciques. Ils éliminent 10 cas, parce que ces malades ne se sont pas présentés pour le contrôle. Sur 113 malades, ils ont obtenu 86 guérisons, donc 76,1 % et 27 échecs, soit 23,9 %. Parmi les échecs, il y avait 9 cas d urétrite à trichomonas. Ils concluent que la Rovamycine est un des traitements les plus efficaces des urétrites non gonococcique.

Summary

Of 123 cases of non-gonococcal urethritis treated with Rovamycine 10 failed to return for examination. Of the remaining 113, 86 (76.1 %) were considered successfully treated and 27 (23.9 %) as failures of these 27.9 were instances of trichomoniasis.

Zusammenfassung

Die Autoren haben 123 Patienten mit nicht gonorrhoischer Urethritis mit Rovamycin behandelt. 10 der Fälle lassen sie unberücksichtigt, weil diese Kranken sich nicht zu den Kontrolluntersuchungen eingefunden haben. Bei 113 Patienten haben sie 86 Heilungen (76,1 %) und 27 Mißerfolge (23,9 %) gesehen. Unter den ohne Erfolg behandelten Fällen fanden sich 9 mit einer Trichomonadenurethritis. Die Verfasser sind der Ansicht, daß Rovamycin eines der wirksamsten Medikamente zur Behandlung der unspezifischen Urethritis ist.

Catterall, R. D Urol. int. 8: 337—343 (1959)

The Diagnosis and Treatment of Trichomonal Urethritis in Male Patients

Le diagnostic et le traitement de l'urétrite à trichomonas chez l'homme

Diagnose und Behandlung der Trichomonaden-Urethritis bei männlichen Patienten

R. D Catterall * Leeds, England

Trichomonas vaginalis was first reported as being present in the genital tracts of male patients by Marchand in 1894 Since then many other instances and series of patients have been reported in the literature. However until recently the recorded incidence of infection in men has been low With improved techniques and increasing interest in non-gonococcal urethritis during recent years, results have indicated that infestation with the parasite is more common than had formerly been supposed. There seems little doubt that the organism is one of the causes of genital infection in the male, although its precise importance in the aetiology of non gonococcal urethritis is not yet determined.

The results of investigation have varied greatly in different hands. For example, Ackermann (1935) failed to find *T vaginalis* in the urethral secretions of 37 men with non-gonococcal urethritis although the parasite was present in the vaginal secretions of 6 of their consorts. Allison (1943) found *T vaginalis* in 15 % of a group of white patients with gonorrhoea or other genital infections and also in 200 negroes who had been rejected for military service because of venereal disease. Ninety-five per cent of the negro patients had urethral strictures. Feo (1944) found the parasite in 121 of 735 male negroes (16 4 %) and in 23 of 191 male white patients (12 %) Whittington (1957) found *T vaginalis* in 15.3% of 326

* Physician-in-Charge, Department of Venereology The General Infirmary Leeds, England.

men with non-specific urethritis The highest recorded incidence is that of COUTTS and co-workers (1955) who claimed that 68% of 2 482 male patients in Chile were infected with the parasite.

The object of this investigation was to examine in detail the clinical and bacteriological findings in a large series of male patients with trichomonal urethritis and to attempt to evaluate various forms of therapy

Material and Methods

All the patients included in this series attended the Whitechapel Clinic of the London Hospital during the 3 years between January 1956 and January 1959 A detailed history was obtained from each patient and a thorough physical examination performed. Urethral specimens for microscopical examination were taken by the method advocated by LANCELEY (1954) by gently stroking the urethral wall with a platinum loop The slides were examined at once by dark ground microscopy In addition smears of the urethral secretions were also stained with Gram s stain and examined microscopically under the 1/12th inch objective. Cultures for *T vaginalis* using the liquid liver medium of FEINBERG AND WHITTINGTON (1957) were performed in half of the cases. Stuart s transport medium was also inoculated with specimens from the urethra and these were later transferred to MacLeod s chocolate agar In a small number of cases the centrifuged deposit of urine was examined microscopically and cultures performed. Attempts were made in all cases in which the organism was found to persuade the consorts to attend for examination and, if necessary treatment.

Results

Diagnosis Trichomonas vaginalis was found in 126 cases. During *the same 3 year period there were 2,300 infections* described as non-gonococcal urethritis recorded at the clinic. Trichomonal urethritis, therefore, comprised 5 5% of the total infections diagnosed as non-gonococcal urethritis.

The average age of the patients was 33 years. There were 82 white patients and 44 were of negro race.

Eighteen patients (14 3%) had no symptoms referable to the genito-urinary tract. Ninety patients (71 4 %) complained of urethral discharge. The type of discharge was very variable but in the majority of cases was small in quantity muco-purulent and most

obvious early in the morning before the first micturition. In a small proportion of cases, however it was frankly purulent, thick and present throughout the day Itching inside the penis was complained of by 26 patients (20 6%) dysuria occurred in 15 (11 9%) and frequency of micturition in 4 cases (3.2%) Two patients had noticed blood stained urethral discharge and one patient complained of haematuria. Pain and swelling of an epi didymis was the presenting manifestation in one case.

Table I

T Vaginalis Urethritis

No symptoms	18 (14.3 %)
Symptoms	
Urethral discharge	90 (71 4 %)
Itching inside penis	26 (20.6 %)
Dysuria	15 (11.9 %)
Frequency	4 (3.2 %)
Bloodstained urethral discharge	2
Haematuria	1
Pain and swelling of epididymis	1

At first examination 80 of the patients (63.5%) were found to have a urethral discharge. In the cases of 38 patients (30.1 %) no urethral discharge was seen at the first examination and urethral secretion was only found when the patients attended for early morning tests before passing the first morning urine. No evidence of discharge was found even on early morning testing in 8 cases (6.3%)

T vaginalis was found in the urethral scrapings in 112 of the 126 cases (88.8%) Cultures were performed in 63 cases and were positive in 58 (92%) In 2 cases the parasite was found in the centrifuged deposit of urine after scrapes and cultures had proved negative.

Gonococci were isolated from the urethral secretions in the cases of 8 of the patients. In the majority of the remainder the gram-stained smear from the urethra showed between 10 and 20 pus cells per 1/12th inch microscopic field, a few epithelial cells and a variety of gram-positive and gram-negative organisms. Cultures of the urethral discharge grew mainly streptococci, staphylococci, diphtheroids and occasionally E. coli.

Urethral stricture was found in 10 patients (7 9%) All 10 patients showed a marked tendency to relapse after treatment but the results of therapy improved after dilatation of the strictures.

The sexual partners of 67 of the patients were traced and attended for examination. *T vaginalis* was demonstrated in the vaginal secretions of 57 of them (85%) In several cases in the male the results of treatment were unsatisfactory until the consorts had been examined and treated

Table II

T Vaginalis Urethritis

Findings

Urethral discharge	80 (63.5 %)
Early morning discharge	38 (30.1 %)
No discharge	8 (6.3 %)
T V in urethral scrapings	112 (88.8 %)
T V grown on culture (63 cases)	58 (92 %)
Urethral stricture	10 (7.9 %)
T V in sexual contacts (67 cases)	57 (85 %)

Treatment. Little has been written about the treatment of trichomonal urethritis in the male LISTON AND LEES (1940) believed that an alkaline urine inhibited the development of trichomonads and relieved symptoms. STRAIN (1945) favoured calcium mandelate by mouth HARKNESS (1950) recommended urethrovesical irrigations combined with prostato-vesicular massage, especially in cases with involvement of the prostate or seminal vesicles. Disappointing results were obtained with the systemic drug 2 acetylamino-5-nitrothiazole and with the antibiotic trichomycin (CATTERALL AND NICOL, 1957) and so far a suitable oral therapy is not yet available.

It has been suggested that the disease is self limiting in men and tends to spontaneous cure In this regard LANCELEY AND MC ENTEGART (1953) observed 3 experimentally infected men and found the organism in the genital tract for from 4 to 94 days. The observations of WHITTINGTON (1957) on a group of 19 patients with trichomonal urethritis from whom treatment was withheld did not support the view that spontaneous recovery was a common happening In this series, no treatment was given to 14 patients with trichomonal urethritis. Two patients defaulted during follow up but the remaining 12 were observed for 3 months. Trichomonads were found in the urethral secretions or in the centrifuged deposit

of urine in 10 of the patients throughout the period of follow-up In the remaining 2 cases the parasite could not be found although one of them continued to have mild symptoms. Thus the evidence, as far as it goes indicates that spontaneous cure is probably exceptional.

A small group of 12 patients was treated with oxytetracycline (terramycin) with a dose of 250 mg 6 hourly for 5 days. In 2 cases the parasite disappeared from the urethral secretions during treatment and was not found again during the 3 months follow up period. In the other 10 cases trichomonads were present in the urethral secretions throughout the period of treatment and at the end of treatment.

The remaining 100 patients were all treated with urethro-vesical irrigations using a variety of therapeutic agents. Fifty patients were each given 10 daily urethro-vesical irrigations using a 1 in 8,000 solution of potassium permanganate. There were 8 defaulters, leaving 42 patients for assessment. Twenty five patients (59.5%) were considered to be cured in that no relapse occurred during the 3-month follow-up period.

Thirty patients were treated with daily urethro-vesical irrigations for 10 days, using a 1 in 8,000 solution of oxycyanide of mercury Four patients defaulted leaving 26 for assessment. Of these 26 patients, 18 (69 2%) were considered to be cured after a follow up period of 3 months.

Lastly a group of 20 patients was treated with 10 daily urethro-vesical irrigations, using a 1 in 10 000 solution of dequalinium chloride (Dequadin) There was one defaulter in this group Of the remaining 19 patients, 14 (73 6 %) were considered to be cured after a follow up period of 3 months.

The lowest percentage cure rate in this series of patients treated with irrigations was almost 60%, which is higher than

Table III
T Vaginalis Urethritis
Urethro-vesical Irrigations

Treatment	*Cured*
Potassium permanganate	
42 patients	25 (59.5 %)
Oxycyanide of mercury	
26 patients	18 (69 2 %)
Dequalinium chloride	
19 patients	14 (73.6 %)

might be expected with the best form of treatment in female patients, and it is possible that the difficulties in detecting the organism in the male give an erroneously high cure rate and produce a false impression of the success of treatment.

Discussion

There is general agreement that symptoms may be mild or altogether absent in trichomonal infestations of the male urethra. In the present series the commonest complaint was of urethral discharge and many patients complained of itching inside the penis. More serious symptoms, such as dysuria, frequency haemorrhagic discharge, haematuria and pain and swelling of an epididymis did occur in a small number of patients.

The value of using both wet smears of urethral scrapings and cultures in the diagnosis of trichomoniasis has been pointed out by WHITTINGTON (1957) and NICOL (1958) The evidence from this series of patients supports this view and the use of the two methods in follow up provides more rigid criteria for the cure of the condition. In 30 % of the patients no evidence of urethritis or of urethral disease was detected when the patients were first examined during the day The diagnosis in all these cases was made by examining the patient first thing in the morning before he had passed the morning urine. This early morning smear and culture test is of inestimable value in the investigation of cases of urethritis from whatever cause.

The most satisfactory method of treating trichomonal urethritis in men, at the present time, appears to be with urethro-vesical irrigations using weak solutions of potassium permanganate, oxycyanide of mercury or dequalinium chloride. If the consort is also treated and sexual intercourse prohibited until the parasite is eradicated from the genital tract, a reasonably high cure rate may be expected. If relapse occurs without the likelihood of reinfection, the possibility of urethral stricture should be considered and urethroscopy performed. It is however probable that more satisfactory treatment of this condition must await the discovery of a systemic trichomonacidal substance, which is effective when given by mouth or by injection.

I should like to thank M Ambrose King for permission to publish these findings and for his constant help and encouragement.

This work was carried out under the aegis of the Medical Research Council Working Party on Non-Specific Urethritis, with the aid of grant from the U.S. Public Health Service.

Summary

1 The symptoms and signs of 126 cases of trichomonal urethritis in male patients are reviewed. The use of fresh urethral scrapings and of urethral cultures are recommended for diagnosis and for follow-up. The value of the early morning smear and culture test in diagnosis is stressed.

2. The results of treatment in 112 cases are described. Moderately satisfactory results can be obtained by urethro-vesical irrigations, using weak solution of potassium permanganate oxycyanide of mercury or dequalinium chloride.

3. The presence of urethral stricture may be responsible for some cases of failure of treatment and of early relapse

Résumé

1 Les symptômes et les signes notés dans 126 cas d'urétrite à trichomonas chez l'homme sont passés en revue.

L'auteur recommande l'emploi de frottis urétraux récents et de cultures urétrales pour le diagnostic et les examens ultérieurs.

2. L auteur décrit le résultat du traitement de 112 cas. On peut obtenir des résultats modérément satisfaisants par des irrigations urétro-vésicales à l'aide d'une solution faible de permanganat de potassium, d'oxycyanure de mercure ou de chlorure de dequalinium.

3 L existence d'un rétrécissement urétral est peut-être la cause de quelques échecs ou de rechutes précoces.

Zusammenfassung

1 Es erden Symptome und Erscheinungen in 126 Fallen on Trichomonaden-Urethritis bei männlichen Patienten ausgewertet. Die Anwendung frischer Urethralabstriche und Urethralkulturen fur Diagnose und Kontrolle wird empfohlen. Der Wert des Abstriches am frühen Morgen und des Kulturtestes werden betont.

2. Es werden die Behandlungsergebnisse von 112 Fallen beschrieben. Einigermaßen zufriedenstellende Ergebnisse konnen erzielt werden durch Harnrohrenblasen-Irrigationen mit einer dünnen Losung on Kaliumpermanganat, Oxycyanid, Quecksilber oder Dequaliniumchlorid.

3. Das Bestehen einer Urethralstriktur kann moglicherweise Wirkungslosigkeit der Behandlung oder zu frühes Rezidiv in einigen Fallen erklaren.

Bauer H Urol Int 8 344—353 (1959)

Zur peroralen Behandlung der urogenitalen Trichomoniasis des Mannes

Peroral Therapy of Urogenital Trichomoniasis in the Male
A propos du traitement oral de la trichomonase uro-génitale chez l'homme

H Bauer, Erlangen, Germany

Es durfte keinem Zweifel unterliegen daß die lokale Behandlung der urogenitalen Trichomoniasis sowohl bei der Frau wie insbesondere beim Manne nach wie vor ein ungelöstes Problem darstellt besonders in den nicht seltenen Fällen bei welchen die Tr Infektion (oder Infestation) nicht auf die Vagina bzw den Vorhautsack und/oder die vordere Harnröhre beschränkt oder durch lokale Komplikationen charakterisiert ist.

Daran ändern leider die immer wieder mitgeteilten Behandlungserfolge nichts, deren hohe Quote bei meist kurzfristiger Behandlung (oft Selbstbehandlung durch die betreffenden Patienten!) a priori verdächtig darauf erscheinen mussen daß nicht genügend lange und nicht genügend gründlich nachuntersucht wird Man kann sich auch vorstellen daß manchmal ein unter dem Einfluß der Behandlung (oder eventuell spontan) eingetretenes Latenzstadium mit einer parasitologischen Heilung verwechselt wird.

Die Frage der Spontanheilung ist wenigstens beim Manne noch keineswegs in dem Sinne gelost daß angenommen werden darf *ein Großteil der naturlichen Infektionen* behebe sich – bei Verhutung von Reinfektion – spontan binnen etwa 3 Monaten man liest dies manchmal noch und es wird dann so dargestellt, als handle es sich um eine bekannte regelmaßige Erscheinung Daß andererseits solche Spontanheilungen *gelegentlich* (bei Vermeidung von Reinfektion) vorkommen ist nach den Beobachtungen des Verfassers für ihn nicht zweifelhaft, obwohl verschiedene Autoren

sich gegenteilig aussprechen. Daß sich aber Tr. Infektionen beim Manne, selbst solche in latenter Form ohne und mit Vermeidung von Reinfektion vermutlich jahre- und jahrzehntelang, vielleicht sogar lebenslänglich, halten können, ist dem Verfasser seit langen Jahren bekannt. Immerhin müssen nach Ansicht des Verfassers Spontanheilungen, wenn auch als seltene Eventualität, bei der Beurteilung von *vermeintlichen Therapieerfolgen miteinkalkuliert* werden.

Jedenfalls ist die heute in vermehrtem Maße als existent erkannte und relativ häufig vorkommende urogenitale Trichomoniasis des Mannes nicht nur im Rahmen der Urethritis non gonorrhoica von einiger Bedeutung, sondern – da sie, wie erwähnt, auch ohne makroskopische Zeichen einer »klinischen« Urethritis in Erscheinung treten kann – besonders auch in epidemiologischer Hinsicht und damit auch im Hinblick auf eine erfolgversprechende Therapie bei den zugehörigen Partnerinnen. Gerade die erfolgreiche Behandlung der infizierten Männer ist aber, wie die Mehrzahl der erfahrenen Untersucher betont, noch ziemlich problematisch.

Es würde zu weit führen, alle früher in der Literatur empfohlenen allgemeinen und lokalen Behandlungsmethoden zu erwähnen (siehe BAUER, 1948, TRUSSELL, 1947, DUREL et coll. 1954, BEDOYA 1959). Die Vielfalt der empfohlenen Methoden ist für sich allein schon ein Hinweis darauf, daß eine »Methode der Wahl« noch nicht existiert. Es besteht daher kein Zweifel, daß wir ein wirksames und nebenerscheinungsfreies (oder wenigstens nebenerscheinungsarmes) Antibioticum oder Chemotherapeuticum dringend benötigen, wenn wir eine Bekämpfung der Trichomoniasis in breitem Rahmen durchführen wollen.

In der Literatur der letzten etwa 4 Jahre spiegeln sich, wie seit jeher zu sehr vielen Punkten der Trichomoniasis, sehr verschiedene Ansichten über die perorale Wirksamkeit empfohlener älterer und neuerer Präparate wider. Leider werden manchmal Erfolgsmeldungen ohne Eigenerfahrungen kritiklos zum Gegenstand emphatischer Empfehlungen eines Medikamentes gemacht und es kann leider auch nicht verschwiegen werden, daß sich manchmal die Anpreisungen des Herstellers bzw. Vertreibers nicht mit den erzielbaren tatsächlichen Ergebnissen decken. Diese Diskrepanzen sind auch der Anlaß gegenwärtiger Mitteilung.

Über die neuerdings diskutierten bzw empfohlenen Medikamente aus der Reihe der Malariamittel (Atebrin, Resochin usw) bzw Nitrofuranverbindungen usw bestehen hier noch keine Erfahrungen.

Dagegen reichen die Erfahrungen des Verfassers mit Trichomycin bis zum Januar 1955 zurück. Nach dem Vortrag von S Hosoya (März 1954 in Frankfurt) wandte sich der Verfasser brieflich an diesen und erhielt in der Folge von der Hersteller bzw Vertriebsfirma *Fujisawa* bzw *Sanyo* (nach Korrespondenz auch mit Magara) freundlicherweise einige Proben zur Verfügung gestellt womit seinerzeit 2 Männer (Fälle Nr 123 und 126) behandelt wurden Es handelte sich damals um Oral Tabletten à 5000 U

Fall Nr 126 erhielt vom 16 –25 Januar 1955 täglich 120000 U peroral nach 1 140000 U wurde die Kur am 10 Tag wegen Erfolglosigkeit abgebrochen Weder Sekretmenge noch dessen Beschaffenheit, noch der Trichomonadengehalt oder Bakteriengehalt zeigten während der Behandlung eine Änderung Es lag bei diesem Patienten eine bakteriell erheblich mischinfizierte chronische Trich Prostatitis vor

Fall Nr 123 zeigte gleichfalls eine chronische, bakteriell mischinfizierte Trich Urethritis sie war kompliziert durch Infiltrate und Striktur Trich. Prostatitis und Vesiculitis. Viozol lokal Neo-Salvarsaninjektionen Dehnungen Spulungen Prostatamassagen Rivanolinstillationen in Harnröhre und Blase usw waren ohne Erfolg Nach Aureomycin (vom Patienten ohne ärztliche Verordnung beschafft und eingenommen) trat anorektaler und genitaler (balanitischer) Symptomenkomplex auf auch nach Achromycin (4 Tage à 1 5 g) und nach Supracillin waren Trichomonaden noch vorhanden Der Ausfluß war nach antibiotischer Behandlung vorübergehend gebessert Bakterien waren zeitweise mikroskopisch nicht nachweisbar alsbald bestand wieder gleicher Zustand wie vor der antibiotischen Behandlung Schließlich ab 11 Mai 1955 Trichomycinkur Zur Verfügung standen noch 177 Tabletten à 5000 U., welche für 7½ Tage (täglich 24 Stück = 120000 U) für eine Kur von 875000 U (in 7½ Tagen) ausreichten. Trichomonaden waren auch hier während und nach der Kur unverändert vorhanden.

Die eingehaltene Dosierung von 120000 U pro Tag durch 10 Tage entsprach der seinerzeitigen von japanischer Seite empfohlenen Dosierung

Nach diesen beiden Mißerfolgen, welche wegen zu kleiner Fallzahl nicht publiziert wurden, war der Verfasser gegenüber Trichomycin hinsichtlich seiner peroralen Wirksamkeit bei urogenitaler Trichomoniasis des Mannes etwas skeptisch und verfolgte er seither weiterhin die einschlägige Literatur mit einigem Interesse. Aus dem Schrifttum gingen einerseits frappante Erfolge (MAGARA und Mitarb.), andererseits ziemlich regelmäßige Mißerfolge hervor (CATTERALL UND NICOL, DUREL, BEDOYA UND FERNÁNDEZ ORTEGA u. a.). Der Verfasser konnte sich diese Diskrepanz nicht erklären. Man mußte sich vorstellen, daß sie im Medikament (verschiedener Firmen), in den Trichomonaden (siehe Stamm INOKI UND HAMADA: «Variante von Trichomonas vaginalis») oder in den Menschen (Differenzen der Rasse, des Körpergewichtes, der Ernährungsweise usw.) gelegen sein könnte. Neuerdings gab nun MAGARA bekannt (cit. nach CHAPPAZ, Compt. Rend. Soc. Franç. Gynéc. *28*, 4, pag. 234, April 1958), er habe seine Erfolge mit Trichomycin-Pulver Aufschwemmungen in Wasser erzielt. So überraschend diese Erklärung wirkt, die Verwunderung darüber, daß dennoch magen unlösliche Kapseln und Oral-Tabletten (Dragées) hergestellt bzw. als Mittel gegen die urogenitale Trichomoniasis angepriesen werden, wird dadurch nicht behoben.

Jedenfalls war der Verfasser einigermaßen überrascht, daß das Mittel als u. a. peroral gegen die urogenitale Trichomoniasis wirksames Medikament in der Deutschen Bundesrepublik eingeführt werden sollte. Dabei betont der Verfasser ausdrücklich, daß sich seine Skepsis nur auf die trichomonadozide Wirkung gegen Trichomonas vaginalis bei peroraler Einnahme erstreckte. Über die lokale Wirksamkeit, z. B. in der Vagina, fehlen ihm ausreichende; über die Wirksamkeit in vitro, die als sehr stark von verschiedenen Seiten beschrieben bzw. bestätigt wurde, jegliche eigenen Erfahrungen. Von der lokalen Wirksamkeit auf Vaginalmykosen und Tinea pedis-Fälle (mit Trichomycin-Vaginal-Tabletten bzw. Trichomycin-Salbe) hatte der Verfasser seinerzeit (1955) bei gleichfalls zahlenmäßig nur geringen und daher nicht publizierten Erfahrungen einen guten Eindruck.

Als nun eine deutsche pharmazeutische Firma die Einführung von Trichomycin bzw. die Lizenzherstellung plante und an den Verfasser mit der Bitte um Überprüfung bei einer Dosierung von peroral 300 000 U. pro Tag durch 10–14 Tage herantrat, wurden ihr die seinerzeitigen Mißerfolge bei niedrigerer Dosierung und die

in der europäischen Literatur erschienenen negativen Ergebnisse mitgeteilt, wie auch während der Therapieversuche vom ungünstigen Ergebnis trotz erhöhter Dosis berichtet und vor einer Anpreisung als peroral bei urogenitaler Trichomoniasis wirksames trichomonadozides Medikament gewarnt wurde

Die Behandlung wurde teils mit in Deutschland hergestellten Trichomycin Kapseln (à 50000 U) teils mit original japanischen Trichomycin Oral Tablets (à 50000 U Lot Nr TE-5013 Verf Datum Jan 1960) durchgeführt.

Bei den jetzt peroral mit Trichomycin (s o) behandelten 7 Fällen handelte es sich um 1 1 latente Trichomoniasis der Harnröhre 2 1 Fall von latenter Trichomoniasis der Harnröhre und Prostata 3 1 Fall von postgonorrhoischer Tr Urethritis, die in eine latente Trichomoniasis überging (Gonorrhoe mit Penicillin geheilt) 4 1 Fall von akuter «abakterieller» Tr Urethritis, 5. 1 Fall chronischer Tr Urethritis und Tr Prostatitis, 6 und 7 2 Fälle chronischer Tr Urethritis (Fälle Nr 145 146 148, 151 152 153 154) Mit Ausnahme eines Mannes (Fall VII/Nr 146) der bei 160 cm *Korpergröße ein Gewicht von 55 kg (mit Kleidung)* aufwies waren alle anderen 6 Männer 173–181 cm groß und über 80 kg (bis 92 kg) schwer 5 Männer waren verheiratet 2 Manner (Falle 146 und 153) ledig jedoch biologisch als verheiratet zu betrachten. Zwei Manner gaben extramatrimonielle bzw anderweitige Exposition unmittelbar vor dem Nachweis der bei ihnen bestehenden Tr Infektion zu namlich ein Verheirateter mit Gonorrhoe und «postgonorrhoischer» Tr Urethritis (Ehefrau war durch Monate auswärts wegen anderweitiger Erkrankung in klinischer Behandlung sie konnte hier einmalig untersucht werden klinisch und mikroskopisch neg) (Fall Nr 148) und ein «Lediger» (Fall Nr 153) mit akuter «abakterieller» Tr Urethritis weder seine *Partnerin noch seine Braut konnten untersucht werden.* Bei einem verheirateten Mann (Fall Nr 152) der von auswärts stammte wurde die Ehefrau von Frauenarztin nach Feststellung der Erkrankung des Mannes untersucht und trich positiv befunden bei den ubrigen 4 Mannern waren die Ehefrauen bzw Braut bereits vorher frauenarztlich untersucht positiv befunden und vergeblich vor behandelt worden Die bei den erwahnten 7 Männern vorgeschriebene – und vermutlich auch eingehaltene Trichomycindosierung sowie das Ergebnis dieser Behandlung geht aus *Tabellen I/II* hervor

Der Unsicherheitsfaktor der jeder unkontrollierten Medikamenteinnahme innewohnt, ist dem Verfasser selbstverständlich bewußt er glaubt, ihn mit größter Wahrscheinlichkeit für 6 Männer mit Wahrscheinlichkeit für 1 Mann ausschließen zu können Der letztere Fall (II/151) war zwar gleichfalls an einer Behebung seiner Trichomoniasis sehr interessiert (und diesbezüglich wiederholt anderwärts vergeblich vorbehandelt) aber er wurde nach Beendigung der erfolglosen Kur bei einer Lüge ertappt nach vorgeschriebener Lokalbehandlung bzw 2 Tage nach vorgeschriebenem Beginn derselben durchgeführte Untersuchung ergab unverändert positiven Befund. Patient gab auf Vorhalt zu, mit der Behandlung entgegen seiner früheren Behauptung, noch nicht begonnen zu haben Vermutlich wollte er sich vergewissern daß die »Tabletten Kur« auf welche er große Hoffnungen gesetzt hatte, wirklich vergeblich war und auf diese Weise seinerseits den Arzt kontrollieren! Jedenfalls war ihm die Überführung bei einer Lüge sichtlich sehr peinlich, er ist alsbald ausgeblieben.

Was die von den Patienten geäußerten *Beschwerden* während der Trichomycineinnahme bzw die an ihnen objektiv feststellbaren *Nebenerscheinungen* betrifft so finden sich diese in *Tabelle III* zusammengefaßt.

Daraus geht hervor daß von 6 unter 7 behandelten Männern Beschwerden geäußert wurden bei 2 Männern waren Nebenerscheinungen feststellbar In beiden Fällen sind sie nicht zweifelsfrei auf Trichomycin zurückfuhrbar bei einem Fall (VII/146) mit Wahrscheinlichkeit. Nur 1 Mann (Fall Nr VI/154 tägliche Dosis 500000 U) klagte weder über Beschwerden, noch waren an ihm Nebenerscheinungen festzustellen

Insgesamt handelte es sich bei den Beschwerden bzw Nebenerscheinungen um leichte und passagere Störungen alle Fälle blieben arbeitsfähig Deutlich mehr Trichomonaden als vor der Trichomycinkur wiesen nach deren Beendigung die Fälle V/152 und VI/154 auf, wobei – wie bei anderen Fällen – eine spontane Schwankung des Trichomonadengehaltes nach der Seite der Zunahme nicht ganz sicher auszuschließen war

Bei Fall V/152 war die Zunahme der Trichomonaden während und nach der Trichomycinkur eklatant (siehe Abb. 1) dabei zeigten relativ viele Trichomonaden im gefärbten Präparat wohl als degenerativ bedingt aufzufassende Abänderungen (siehe Abb 2 und 3)

Wie aus Tab I hervorgeht, wurden je 2 Männer mit Erycinum (Erythromycin) bzw Tritheon erfolglos vorbehandelt. Erycin wurde von MEMMESHEIMER empfohlen die Angaben im Schrifttum über Tritheon sind außerordentlich widerspruchsvoll FEO UND FETTER haben 1958 eine Untersuchung an einer größeren Reihe von Männerfällen publiziert, worauf besonders hingewiesen sei Da dort die einschlägige Literatur zitiert ist kann auf die Erwähnung der betreffenden jedem Trichomoniasisfachmann bekannten Arbeiten hier verzichtet werden. Hinzu kommen die neueren Arbeiten von KURNATOWSKA, HOLTORFF u a.

Zwei vom Verfasser früher behandelte Fälle (Nr 110 bzw 144) von komplizierter urogenitaler Trichomoniasis (Balanitis, Urethritis, Prostatitis und Epididymitis bzw Urethritis Prostatitis, Epididymitis 61 bzw 58 Jahre alt) welche nach der Tritheon-Kur (3mal täglich 1 Drag à 100 mg) (10 bzw 9 Tage) genügend oft nachuntersucht wurden wiesen hierbei keine Trichomonaden mehr auf Bei Fall Nr 144 mußte die Kur am 9 Tag nach 26 Tabletten wegen Nebenerscheinungen abgebrochen werden (Fieber Appetitlosigkeit Harnverfärbung neuerliche Epididymitis nach Prostata-Sekretkontrolle[1]) der andere Fall (110) hatte bei einer

Abb 1 Harnröhrensekret und Schleimhautgeschabsel, Fall V/152 15. Trichomycin-Tag (May-Grünwald-Giemsa-Langzeitfärbung Vergr ca. 3000)

Abb 2 Selber Trocken Abstrich wie Abb. 1 Degenerationserscheinungen an T (Vergr ca. 2400)

Abb 3 Selber Abstrich. Pseudocysten (Vergr ca. 3000)

(Sämtliche Aufnahmen mit Leitz Dialux Mikroskop und Kleinbildaufsatzkamera Exacta Varex II A, Adox KB 14 Film Grünfilter Öl-Immersion 100 Okular 8 bzw 10 lineare photographische Vergrößerung ca 3 Sämtliche Aufnahmen von Pri Dozent Dr H. OTTO (Patholog Inst ut der Universität Erlangen Vorstand Prof Dr E MÜLLER)

Fig 1 Urethral secretion and urethral scraping Case V/152 15th day of trichomycin therapy May-Grünwald-Giemsa protracted stain Approximately 3000

Fig 2 Same as fig 1 Dried smear T ichomonads exhibit degenerative phenomena Approximately 2400

Fig 3 Same as fig 1 Dried smear Pseudocyst Approximately 3000

(Illustrations made using Leitz Dialux microscope and Exacta Varex II A accessory camera. Adox KB film Green filter Oil immersion 100 ocular 8 and 10 Linear magnification approximately 3 Courtesy of Dr H OTTO, Dept of Pathology Institute University of Erlangen Head Prof E MÜLLER

Fig 1 Prélèvement de la sécrétion urétrale et grattage urétral 15e jour d'un traitement à la Trichomycine (May-Grunwald-Giemsa Grossissement 3000

Fig 2 Même prélèvement que celui de la fig 1 signes de dégénérescence des trichomonas (2400)

Fig 3 Même prélèvement Image de pseudokyste (3000)

Photographies prises avec un appareil Exacta Varex II A et Dialux microscope Leitz (P.D Dr H OTTO, Institut d'anatomie pathologique Erlangen)



1



2



3

Tabelle I

Dosierung und Ergebnis peroraler Trichomycinverabreichung bei 7 Männern.

Lfd. Nr Fall-Nr	Diagnose	[illegible]	Vorbehandlung [illegible]	Dauer der Beobachtung [illegible]
I/148	postgon. T.-Urethritis latente Trichomoniasis der Urethra	ja	Supracillin Tritheon 3 x 100 mg 10 Tage	4 Monate
II/151	chron. T Urethritis und T Prostatitis	ja	(Tetracyn, Sigmamycin) Erycinum	1 Monat
III/153	akute «abakterielle» T Urethritis	nein	O	1 Woche
IV/145	latent Trichomoniasis der Urethra und Prostata	ja	Tritheon 3 x 100 mg 10 Tage	8 Monat
V/152	chron. T Urethritis	ja	Erycinum	3 Wochen
VI/154	latent Trichomoniasis der Urethra	ja	O	2 Monate
VII/146	chron. T -Urethritis	ja	O	10 Monate

10tägigen Kur mit Tritheon Tabletten aus der gleichen Packung keine Beschwerden

Ein dritter Fall (Nr 142) mit chronischer «abakterieller» Trich Urethritis (38 Jahre alt) dem im April 1958 Tritheon verordnet wurde welches er sich in den USA beschaffen wollte kam erst im April 1959 wegen anderer Erscheinungen (Mykose Potenzschwache usw) wieder und gab an zirka September Oktober 1958 durch 10 Tage Tritheon (3 × 1 Drag täglich) eingenommen und seither keinen Ausfluß mehr bemerkt zu haben Dieser bestand bis zur Tritheoneinnahme, während derselben traten keine Beschwerden auf Bei 3 Nachuntersuchungen (am 4 und 6 April 1959 9 Mai 1959) war kein verdächtiger Befund zu erheben, es bestand keine Sekretion im Urethralgeschabsel und Harn waren Trichomonaden nicht nachweisbar Weitere Nachuntersuchungen waren vereinbart, jedoch wegen Überseereise des Patienten bisher noch nicht möglich

Ein vierter Fall (Nr 141) der neben der Tritheoneinnahme auch gleichzeitig lokal behandelt wurde konnte nur 1mal nachuntersucht werden Trich waren nicht nachweisbar

Tabelle II

Dosierung und Ergebnis peroraler Trichomycinverabreichung bei 7 Männern.

Trichomycin-Präparat	Tägliche Dosis U	Gesamtmenge (U) in Tagen	Untersuchungen, Zahl, während	nach der Kur	Trichomonadenbefund während	nach der Kur ( )
Kapseln à 50 000 U	300 000–400 000	4,6 Mill. 14 Tage	2	3	pos.	pos.
Kapseln à 50 000 U	300 000–400 000	5,0 Mill. 14 Tage	7	4	pos.	pos.
Kapseln à 50 000 U	400 000	5,5 Mill. 13½ Tage	4	1	pos. (y)	pos.
) Kapseln à 50 000 U	300 000–400 000	4,6 Mill. 14 Tage	4	8	pos.	pos.
b) Oral-Tabletten à 50 000 U	400 000–500 000	6,9 Mill. 14 Tage	3	4	pos.	pos.
) Oral-Tabletten à 50 000 U	1 000 000	10,0 Mill. 10 Tage	2	1	pos.	pos.
Oral-Tabletten à 50 000 U	400 000–500 000	6,9 Mill. 14½ Tage	2	5	pos.	pos.
Oral-Tabletten à 50 000 U	500 000–700 000	14 Mill. 24 Tage	3	2	pos.	pos.
Oral-Tabletten à 50 000 U	300 000–700 000	10 Mill. 18 Tage	4	4	pos.	pos.

( ) Nachweis im Nativ-NaCl-Deckglaspräparat und/oder im gefärbten Präparat (May-Grünwald-Giemsa-Langzeitfärbung).

(y) Kur am 14. Tag wegen interkurrenter Erkrankung bei positivem T.-Befund abgebrochen.

Im Hinblick auf die kleine Fallzahl der mit Tritheon behandelten Männer möchte ich aus den Ergebnissen keine voreiligen Schlüsse ziehen. Wie aus den Beobachtungen von Feo und Fetter an größerer Behandlungsreihe und allerdings auch in höherer Dosierung (400–1200 mg täglich) und aus meinen eigenen wenigen Beobachtungen hervorgeht, hat Tritheon bei peroraler Verabreichung in einem Teil der Fälle eine therapeutische Wirkung. Es ist zu hoffen, daß dieses Präparat einen Schritt zu einem noch wirksameren und nebenerscheinungsärmeren Chemotherapeuticum darstellt.

Tabelle III

Beschwerden bzw. Nebenerscheinungen während Trichomycineinnahme

Laufende Nr. / Fall Nr.	Tägliche Dosis	Beschwerden bzw. Nebenerscheinungen
I/148	500 000 U	kurzdauernde krampfartige Magenschmerzen leichten Grades.
	400 000 U	vermehrt Blähungen.
II/151	400 000 U	Herzbeklemmungsgefühle leichten Grades.
III/153	400 000 U	mäßiger Durchfall, Bauchschmerzen nach Genuß von Äpfeln.
IV/145	300 000 U	Flatulenz, passagerer leichter Brechreiz.
	500 000 U	Magenschmerzen, leichte Bauchschmerzen (keine Flatulenz, Stuhl normal)
	1 Million U	keine Beschwerden.
V/152	500 000 U	Anorektales Syndrom (vielleicht Folge knapp vor Trichomycinkur erfolgter anderweitiger antibiotischer Behandlung)
VI/154	700 000 U	keinerlei Beschwerden.
VII/146	300 000 U	leichte Übelkeitsgefühle
	400 000 U	geschwollene Finger, urtikarielles Erythem des Gesichtes und der Handflächen (passager, geringgradig).
	700 000 U	zeitweise Übelkeitsgefühl, krampfartiges Gefühl in der Magengegend, leichter Brechreiz.
	600 000 U	keine Beschwerden mehr

Zusammenfassung

Nach Vorversuchen im Jahre 1955, die bei kleiner Fallzahl und geringer Dosierung ein negatives Ergebnis hatten, wurden nunmehr 7 Männer mit urogenitaler Trichomoniasis verschiedener Prägung mit Trichomycin in hohen und teilweise sehr hohen Dosen, teilweise auch prolongiert, peroral behandelt. Bei keinem der Männer war ein Verschwinden der Trichomonaden (oder eine Änderung im klinischen Bild der manifesten Fälle) festzustellen. Bei 2 Männern waren nach der Behandlung eindeutig mehr Trichomonaden als vor der Kur vorhanden, was vielleicht als eine spontane Schwankung aufgefaßt werden kann, vielleicht aber eher als eine Stimulation durch zu schwach wirksame Dosen („Randwirkeffekt"). Beschwerden wurden von 6 der behandelten 7 Männer geäußert, bei 2 Männern waren Nebenerscheinungen objektiv feststellbar.

Die beobachteten Mißerfolge decken sich mit den Erfahrungen anderer europäischer Autoren.

Trichomycin kann in der zur Verfügung gestandenen Form gegen die urogenitale Trichomoniasis des Mannes nicht als peroral wirksam betrachtet werden. Seine weitere Anpreisung in der vertriebenen Form ist für diese angebliche Indikation nicht gutzuheißen.

Summary

After the negative results obtained from preliminary trials carried out in 1955 in a small number of cases and with a low dosage, 7 men suffering from urogenital trichomoniasis of various types were administered trichomycin in high, partly in extremely high dosage and partly over prolonged periods. In none of the men was the disappearance of trichomonads demonstrable (or a change in the clinical picture of the manifest cases). In 2 men unequivocally more trichomonads were found after treatment than before, which, however, may be regarded as spontaneous fluctuation, or else perhaps

rather stimulation due doses of low efficacity ("marginal elevation effect") Complaints were made by 6 out of 7 men in 2 side effects were objectively ascertainable. The observed failures concur with the experiences of other European uthors.

Trichomycin may not be considered efficacious in uro-genital trichomoniasis in men if administered orally Its value in the dispensed form cannot be approved for this alleged indication.

Résumé

Après les résultats négatifs obtenus d'essais préliminaires réalisés en 1955, avec un petit nombre de cas et mettant en oeuvre des doses faibles, sept hommes atteints de trichomonase uro-génitale de type divers reçurent de la trichomycine en grande quantité les uns à doses élevées, les autres pendant de longues périodes.

On ne put prouver la disparition du trichomonas chez aucun d eux (non plus qu un changement dans le tableau clinique de ces cas) Chez deux malades, on put incontestablement trouver plus de trichomonas prés le traitement qu avant, ce qui peut évidemment être qu une évolution spontanée, ou peut-être plutôt une stimulation due à des doses trop faibles (élévation du seuil); six malades sur sept se plaignirent du traitement; chez deux d'entre eux des effets secondaires furent objectivement décelés.

L échec de l'essai de ce produit est en accord avec les résultats d'autres auteurs européens.

La trichomycine ne peut être considérée comme active, par voie buccale, dans la trichomonase uro-génitale chez l'homme

Sylv. L., Gallai Z. et Ethier J. J. Urol. [illegible] 336—364 (1959)

(Service de Vénéréologie de l'Hôpital Notre Dame, Montréal, Canada)

Traitement de la trichomonase chez l'homme par un nouveau dérivé de l'imidazole

Treatment of Trichomoniasis in the Male with a New Imidazole Derivative

Behandlung der Trichomoniasis beim Mann durch einen neuen Imidazolabkömmling

Lucien Sylvestre, Zoltan Gallai et Jacques Ethier

Le traitement de l'urétrite à trichomonas chez l'homme est un problème extrêmement difficile, malgré qu'elle ait certaine tendance à guérir toute seule (Durel et al.).

Les méthodes les plus diverses ont été employées: instillations urétrales de solution neutre d'acriflavine 1 p. 2000 (Cornell et Rima), acétarsol avec massages prostatiques (Baumeister et Hollinger), mandélate de calcium (Strain), injections urétro-vésicales d'une solution d'oxycyanure de mercure et massages prostato-vésiculaires (Harkness), instillations urétrales de nitrate d'argent 1 p. 200 (Leca), de mercurochrome (Houlne, Werneau, Gautier et Gahyde), de permanganate de potasse (Harkness et King), d'une solution arsenicale pentavalent (Durel, Siboulet, Haraszti, Willcox), le stovarsol (Durel, Siboulet, Picinelli), l'émétine (Picinelli), la gelée urétrale de Conessine (Godet, Durel, Siboulet, Willcox), bougie urétrale à base de nitrofurazone (Durel, Siboulet, Willcox), les divers antibiotiques par voie orale comme la terramycine (Patiala et Vera, Greene, Candiani, Lang, Rakoff et Sholes, Harkness), l'auréomycine (McVay, Laird, Flanagan et Sprunt, Greenblatt et Varfield, Bradburn, Harkness etc.), le 2 acétylamino-5 nitrothiazole ou aminitrozole (Barnes et coll., Perl et coll., Plentl et coll., Catterall

etc.) le 2-formamide-5 nitrothiazol (BUSHBY et coll.) la trichomycine (MAGARA et coll DUREL et SIBOULET CATTERALL, BAUER, SYLVESTRE et coll. etc.) mais l efficacité de tous ces traitements resta douteuse.

Au début de cette année, DUREL et coll ont présenté devant la Société française de Gynécologie un compte rendu des essais de traitement de la trichomonase urogénitale par un nouveau dérivé de l imidazole le 8823 R.P Leurs résultats sont nettement supérieurs à ceux des autres traitements employés jusqu à aujourd hui. Ce nouveau dérivé employé par la seule voie orale s est montré actif et les résultats cliniques obtenus ont été excellents.

COSAR ET JULOU au cours de leurs recherches sur les produits inhibant le développement du Trichomonas urogénital sont arrivés à trouver un autre dérivé de l imidazole beaucoup plus actif, tant *in vitro* qu *in vivo* que ceux trouvés par NAKAMURA ET HORIE (1956) 1 (hydroxy 2 éthyl) 1 méthyl 2 nitro-5 imidazole ou 8823 R P., ou FLAGYL. La toxicité est très faible per os, chez la souris, la dose léthale 50 / est de 4 3 g /kg La toxicité chronique a été contrôlée chez 10 rats, avec une dose quotidienne de 50 mg /kg pendant un mois. Les examens hématologiques, biologiques et histologiques ont donné des résultats identiques chez les animaux témoins et chez les traités

Sur les cultures de T V le 8823 R.P est actif à 1 p 400 000 Le produit est inactif sur le Candida Albicans, même au 1/1000 mais, d autre part, il n a aucun effet nocif sur le bacille de Döderlein (COSAR ET JULOU DUREL et coll.)

Son activité trichomonacide in vivo a été étudiée par COSAR ET JULOU selon la technique d inoculation de SCHNITZER et coll (1950) reprise en 1955 par LYNCH, par CUCKLER et leurs coll. Ils ont injecté sous la peau dorsale des souris 0.5 ml de culture pure. Ils ont constaté que chez les souris sans traitement se sont développées des collections purulentes ou pullulent les trichomonas. Par contre chez les souris traitées tout de suite après l'inoculation, une fois par jour pendant 4 jours, il n y avait pas formation d abcès, et il n y avait pas de T V au microscope sur les frottis.

Dans ce cas particulier le produit empêche l abcès parasitaire per os à 12 mg /kg

Les dosages colorimétriques et bactériologiques ont montré que chez le rat 10 à 15 du produit s élimine par l urine en 48 heures.

Tableau I

No. des cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de l'écoulement Trichomonas		Traitement avec Flagyl		Examen après 2 semaines	
			frottis	culture	Dose	Durée	frot.	cult.
1	5 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
2	5 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
3	2 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
4	2 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
5	6 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
6	18 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
7	6 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
8	5 mois	urétrit et prostat t à trichomonas	pos.	pos.	2 0 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
9	2 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
10	5 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
11	2 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
12	3 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
13	2 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
14	6 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
15	2 mois	urétrite à trichomonas	nég.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.

Les résultats du laboratoire et les résultats cliniques obtenus par Durel et coll. ont paru suffisants pour que nous commencions une série de traitements à notre consultation à l'Hôpital Notre Dame.

Nous avons divisé notre travail en 2 parties:

1. Chez l'homme: nous allons vous parler des résultats obtenus.
2. Chez la femme: Mme Fortier qui vous entretiendra demain des résultats qu'elle a obtenus pendant plus de trois mois de traitement.

d'une goutte après massage prostatique								Observations	Résultats
4 semaines		6 semaines		8 semaines		10 semaines			
frot.	sedt.	frot.	sedt.	frot.	sedt.	frot.	sedt.		
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
		nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
		nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.					sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison

Méthode

La présence du trichomonas a été recherchée attentivement dans la sécrétion urétrale de chaque cas présenté aux consultations. Quelquefois, la présence du trichomonas a pu être démontrée assez facilement, mais dans certains cas il a fallu plusieurs examens. Dans les cas No. 1 2 14 nous n avons pu révéler la présence du trichomonas que dans le culot de centrifugation de l'urine, dans le cas

No 5 dans la 5e goutte urétrale, car dans les quatre premières, nous étions incapables de trouver du trichomonas.

Dans chaque cas, l examen a été fait à l état frais, entre lame et lamelle et même dans les cas positifs nous avons fait des cultures. Ainsi, nous avons pu démontrer la présence du trichomonas dans la goutte à l état frais dans 14 cas, mais la culture a été positive dans tous les 15 cas.

Les patients étaient ensuite interrogés sur leurs rapports sexuels et les partenaires des cas No. 6, 7 8, 9 10, 11 12 13 ont été examinées et traitées.

Nous désirons souligner l importance de l'interrogatoire du patient et le traitement immédiat de sa partenaire.

Après avoir examiné ces patients et les avoir trouvés porteurs de trichomonas, nous avons interdit les boissons alcooliques et les *rapports sexuels*.

Dans chaque cas, le produit était prescrit sous forme de comprimés dosés à 250 mg par voie buccale, 2 fois par jour pendant 10 jours. Dans certains cas (No 1 2, 5 14) une gelée urétrale à 5% était également employée.

Dans un autre groupe, nous avons traité 7 cas d urétrite non-gonococcique chez lesquels, ni à l état frais ni dans les cultures nous n avons pu démontrer la présence de trichomonas.

Deux d entre eux, les cas No 1a, 2a, nous ont amené leurs partenaires chez lesquelles la présence du trichomonas fut démontrée pour cette raison et pour voir l action du produit sur les urétrites ou la présence du trichomonas n a pu être relevée, nous avons décidé de donner le produit à cette série de malades. Ces derniers n ont reçu que les comprimés dosés à 250 mg., par voie buccale, 2 fois par jour pendant 10 jours. Le traitement terminé dans les 2 séries, nous avons examiné attentivement leurs sécrétions après massage prostatique, à l état frais et nous avons fait plusieurs cultures.

Critères de guérison

Nous avons basé la guérison sur les critères suivants

1 Disparition de l écoulement et de la goutte matinale.

2. Urine limpide, sans filaments.

3 Après massage prostatique, pas de présence de trichomonas dans la sécrétion vésiculo-prostatique, ni à l état frais, ni dans les cultures. Ceci observé au moins pendant un mois après terminaison du traitement

Résultats

(voir tableaux I et II)

Sur le tableau I nous avons traité 6 cas d'urétro-prostatites à trichomonas et 9 cas d'urétrites à trichomonas, au total 15 cas. Chaque malade a reçu une cure de produit 8823 R.P à raison de 2 comprimés à 250 mg par jour pendant 10 jours. L'action du produit était nette et rapide. Dans aucun cas, nous n'avons pu trouver de trichomonas ni à l'état frais dans les sécrétions prostatiques ni dans les cultures.

Les urines sont devenues limpides et sans filaments.

Les contrôles étaient faits, dans la majorité des cas, 2 4 6 8 et 10 semaines après le traitement. Ces résultats paraissent incroyables, mais ils sont réels. Nous avons essayé, par tous les moyens (nombreuses cultures, massages prostatiques répétés, examen du culot de centrifugation de l'urine, etc.) de démontrer la présence du trichomonas dans quelques cas, mais ce fut en vain.

Le présent exposé aurait été plus facile et peut-être plus démonstratif si nous avions pu trouver du trichomonas dans 1 ou 2 cas seulement, mais malgré nos efforts, ce fut impossible.

Le tableau vous montre les examens répétés après massages prostatiques et les résultats obtenus. Avec DURRL et coll. nous pouvons dire que c'est la première fois que nous observions une série aussi encourageante. La guérison de nos malades a été évidente et ils ont été heureux d'être débarrassés de cette nouvelle maladie vénérienne la trichomonase (Tabl. I)

Dans la deuxième série (voir tableau II) où nous avons traité 7 cas d'urétrites non-gonococciques et où la présence du trichomonas n'a pu être démontrée, les résultats ont été moins bons. Sur 7 cas, nous avons eu 1 échec où la goutte matinale et la présence de nombreux filaments dans l'urine ont persisté. Dans deux cas parmi les 6 autres (No. 1a, 2a) cas qui ont tous été guéris par le 8823 R.P nous pouvons supposer que l'urétrite était due au trichomonas car leurs femmes ont présenté, à l'examen, une vaginite à trichomonas. Nous pensons que c'est pour cette raison que le produit a agi aussi bien. La tolérance a été très bonne et aucun de nos malades ne s'est plaint d'effets secondaires (pesanteur gastrique, diarrhée ou autres) (Tabl. II)

Tableau II

No. des cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de l'écoulement Trichomonas		Traitement avec Flagyl		Examen 1 semaine	
			frottis	culture	Dose	Durée	frot.	cult.
1	2 mois	urétrite non gonococcique	nég.	nég	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég
2	15 j.	urétrite non gonococcique	nég	nég	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég
3	2 sem.	urétrite et prostatit non gonococcique	nég	nég	250 mg. 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég
4	3 jours	urétrite non gonococcique	nég	nég	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
5	7 jours	urétrite non gonococcique	nég.	nég.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
6	5 jours	urétrite non gonococcique	nég	nég	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég
7	6 mois	urétrit non gonococcique	nég.	nég	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég	nég

Discussion

La discussion est facile quand il y a des échecs quand il y a à discuter de bons et mauvais résultats, mais quand, sur 15 urétrites et prostatites à trichomonas, il y a 15 guérisons, la question est plus délicate.

Nos résultats confirment ceux de DUREL et coll., et tous ensemble confirment les résultats de laboratoire de COSAR ET JULOU à savoir que le 8823 R.P est le produit le plus actif actuellement contre le trichomonas.

Nous devons souligner que chez presque tous nos malades nous avons, pendant des mois, malgré les traitements usuels les plus divers, retrouvé le trichomonas, soit dans l écoulement, soit dans la sécrétion après massage prostatique et que, aussitôt après l emploi de ce nouveau produit, le 8823 R.P chez les mêmes malades nous avons été incapables de démontrer la présence du trichomonas.

Comment expliquer par contre les résultats obtenus dans la deuxième *série ou il s agissait, au moins dans 5 cas, d'urétrites sans* trichomonas? Nous savons que le produit est sans action sur les

d'une goutte après massage prostatique						Observations	Résultats
4 semaines		6 semaines		8 semaines			
frot.	cult.	frot.	cult.	frot.	cult.		
nég.	nég.	nég	nég.	nég	nég	chez sa femme, vaginite à trichomonas; chez lui, nous n'avons pas trouvé de trichomonas dans l'écoulement	guérison
nég.	nég.					chez sa femme, vaginite à trichomonas chez lui, nous n avons pas trouvé de trichomonas dans l'écoulement	guérison
nég	nég					Dans l'urine, nombreux filaments dans le frottis, nombreux polynucléaires	échec
nég.	nég.					Dans l'urine pas de filaments. Pas de goutte matinale	guérison
nég	nég.					Pas de goutte matinale, les urines sont claires, sans filaments	guérison
nég.	nég					Pas d'écoulement, urines claires sans filaments	guérison
						Il y 6 mois, trichomonas dans le frottis. A l'examen, après traitement, pas de trichomonas, pas de goutte matinale, urines sans filaments	guérison

monilia, mais peut-être a t-il une certaine action sur les autres agents des urétrites non-gonococciques. Sur 5 cas, nous avons eu 4 guérisons. De quelles sortes d urétrites s agissait-il? Nous allons continuer de donner le produit à d autres malades pour pouvoir trouver la solution.

Conclusions

Le produit 8823 R.P trouvé par Cosar et Julou est un produit actif *in vivo* et *in vitro* sur la trichomonase humaine. Il est actif chez l'homme par voie orale avec une posologie moyenne de 500 mg par jour pendant 10 jours. Pas de différence, dans le traitement, entre l emploi de la voie vorale seule ou l emploi combiné voie orale et gelée urétrale.

Sur les 15 malades à urétrites et prostatites à trichomonas, la présence du trichomonas n a pas pu être démontrée après le traitement, et la guérison se maintient après plus de 2 mois d observation.

Résumé

Les auteurs ont traité 15 cas d'urétrites et prostatites à trichomonas avec un nouveau dérivé de l'imidazole, par voie orale et ont obtenu 15 guérisons. Le produit est très actif sur le trichomonas et c'est la première fois que les auteurs obtenaient un résultat aussi encourageant.

Ils ont traité également 7 urétrites non gonococciques sans trichomonas, avec le même produit et les résultats obtenus sont 6 guérisons et 1 échec. Pour le moment, ils ne peuvent expliquer l'action du produit sur les autres causes de l'urétrite non-gonococcique.

Summary

The new derivative of imidazole employed, with complete success, in 15 cases of trichomonal urethritis and prostatitis was 1-(2'-hydroxy-ethyl)-2-methyl-5-nitro-imidazole. The drug is also known as RP 8823 or Flagyl. The medication was also employed in non-gonococcal non-trichomonal urethritis of 7 cases, 6 were cured. At present, the mode of action in this disease is unexplained.

Zusammenfassung

Die Verfasser behandelten 15 Fälle von Trichomonadenurethritis und -prostatitis mit einem neuen Imidazolabkömmling und haben 15 Heilungen erreicht. Die Substanz zeigt eine gute Wirksamkeit gegenüber Trichomonaden. Auch 7 nicht gonorrhoische Urethritiden wurden mit dem gleichen Medikament behandelt. Ergebnis 6 Heilungen, ein Versager. Eine Erklärung dieser guten Wirkung bei der unspezifischen Urethritis ist z. Zt. noch nicht möglich.

Darbon, A. et Portal, A.: Urol. int. 9: 363—378 (1959)

Hôpital du Val de Grâce, Paris, France

La chrysothérapie des atteintes articulaires du syndrome urétro-oculo-synovial

Chrysotherapy of Joint Involvements in the Urethro-Oculo-Synovial Syndrome

Die Goldbehandlung der Gelenkveränderung beim urethro-oculo-synovialen Syndrom

A. Darbon* et A. Portal**

Au cours de ces dernières années nous avons eu l'occasion de traiter dans le Service des Maladies Infectieuses du Val de Grâce plusieurs dizaines de malades atteints de syndrome urétro-oculo-synovial. Tous ces malades étaient de jeunes soldats et provenaient d'Afrique du Nord où ils avaient effectué un séjour qui dans la majorité des cas, n'excédait pas un an. Laissant, dans ce travail résolument de côté tous les problèmes épidémiologiques, étiologiques et pathogéniques que soulève ce curieux syndrome rencontré avec une fréquence inaccoutumée et en dehors de toute épidémie de dysenterie bacillaire parmi les troupes d'Afrique du Nord, nous voulons nous contenter d'envisager ici les difficultés de la thérapeutique et les solutions que l'expérience nous a conduits à adopter devant certaines évolutions d'une sévérité et d'une chronicité désespérante.

Parmi les malades atteints de cette affection il convient de distinguer deux catégories

La première qui groupe heureusement le plus grand nombre de sujets, comprend tous ceux dont les atteintes articulaires guérissent dans un délai qui va de quelques semaines à deux mois. Les anti

---

* Professeur au Val de Grâce (chaire d'Epidémiologie et des Maladies des Armées).

** Agrégé du Val de Grâce.

biotiques quels qu'ils soient nous paraissent dans tous les cas avoir fait parfaitement la preuve de leur inefficacité. La Cortisone et ses *dérivés ou les anti inflammatoires utilisés d emblée à des doses rela*tivement importantes, puis lentement et prudemment régressives, permettent de voir s'amender les signes cliniques cependant que le syndrome biologique tend vers la normale, tantôt de façon lente et progressive, tantôt de façon plus irrégulière. Dans ces cas – les meilleurs – l'affection évolue assez rapidement vers la guérison et il est possible de sevrer d hormonothérapie les malades dans un délai maximum de un à deux mois notons tout de suite que les doses nécessaires pour masquer douleurs et fluxions articulaires sont généralement élevées (de l'ordre de 40 à 50 mg de Delta-Cortisone et de l ordre de 30 à 40 mg de Triamcinolone) – et qu elles ne peuvent être longtemps prolongées impunément. C'est là une diffé rence fort importante à notre sens avec la P C.E. ou des traitements d entretien à doses minimes efficaces peuvent être longuement poursuivis sans danger Les séquelles immédiates, lorsque la période inflammatoire s est éteinte, sont alors constituées par une atrophie généralement importante des groupes musculaires sus et sous-jacents aux articulations atteintes. En même temps s objective un certain degré d hyperlaxité ligamentaire. Ces atteintes séquellaires régressent habituellement en quelques mois sous l influence de la kinésithérapie. Des épisodes arthralgiques peuvent encore s observer au cours de cette période, sans signes inflammatoires locaux ni perturbation de la vitesse de sédimentation ils demeurent justiciables des seuls antalgiques.

La *deuxième* catégorie de malades – qui fait l objet de la présente étude – pose des problèmes plus complexes qui nous ont semblé plus intéressants à considérer Chez ceux-ci en effet, l atteinte inflammatoire polyarticulaire évolue d une façon subaiguë traine en longueur plusieurs mois et paraît très peu sensible à l hormonothérapie. C'est ainsi que l on est conduit, chez de tels malades, à poursuivre les dérivés cortisoniques à des doses élevées et ceci pendant plusieurs mois, au prix de grandes difficultés de tolérance et d incidents multiples dont quelques-uns peuvent être, on le sait redoutables.

Nous résumerons 7 observations de malades dont les signes cliniques et biologiques mal couverts par une corticothérapie cependant utilisée à haute dose rechutaient dès la moindre tentative de réduction posologique Il nous a paru opportun d'envisager alors le traitement de ces malades par les Sels d'Or ce sont les résultats obtenus dans ces cas difficiles que nous désirons rapporter

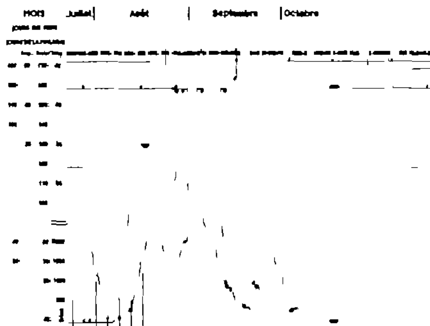


Fig 1 Observation 1

Précisons auparavant que la technique de traitement a toujours été identique les malades étaient soumis à la corticothérapie à la dose minima efficace. Ils ont alors reçu des injections intramusculaires bi-hebdomadaires d une solution à 2% de sulfure d or colloïdal (*Aurolsulfide*) selon la posologie progressive habituelle 1 ml puis 2 ml, 3 ml, 4 et enfin 5 ml par injection, celles-ci étant répétées tous les 4 et 5 jours, pour une cure totale de 60 ml du produit correspondant à 1 g d Or métal Les précautions habituelles – contrôle héma tologique, contrôle des fonctions rénales – ont été prises au cours du traitement et nous n avons noté aucun incident. La posologie journalière de la Delta-Cortisone était abaissée au prorata de l amélioration obtenue et ajustée en permanence à la dose minima efficace jusqu à la suppression complète de l'hormone.

Observations

No. 1 F Jean

Sujet de 20 ans en service en Afrique du Nord depuis 6 mois le début de l'affection, qui remonte à Juin 1958, est caractérisé par la triple syndrome: apparition de brûlures à la miction, 10 jours plus tard apparition d'une conjonctivite bilatérale, peu

de temps après surviennent des arthralgies intéressant les genoux et l articulation tibio-tarsienne gauche, *entraînant une impotence fonctionnelle importante*. L examen montre une tuméfaction douloureuse de l'articulation tibio-tarsienne gauche avec douleur à la mobilisation, oedème à la face dorsale du pied. Un traitement par la Chloroquine est institué à raison de 4 comprimés par jour (soit 400 mg) pendant un mois, qui amène ucune amélioration. Ce malade est alors évacué le 20 Juillet 1958 sur l'hôpital militaire du Val de Grâce. Les tteintes articulaires décrites sont identiques. Nous notons par ailleurs une amyotrophie importante des membres inférieurs, prédominant à gauche. Un traitement par la Deltacortisone *(Cortancyl)* – 40 mg par jour est commencé le 23 juillet et poursuivi pendant un mois.

Fin août, soit 2 mois et demi après le début, les signes articulaires étant aussi importants, la vitesse de sédimentation toujours élevée, on se décide à instituer un traitement par le Sulfure d'Or qui mène progressivement une amélioration importante de la séméiologie clinique et un retour définitif à la normale de la vitesse de sédimentation. Toute hormonothérapie peut être alors arrêtée

No. 2: C Yves

24 ans ½. Séjour en Afrique du Nord (Constantinois) depuis 3 mois ½. Aucun antécédent pathologique. Le début de l affection remont au 1er août, par un épisode diarrhéique. 8 jours plus tard apparaissent des brûlures à la miction, suivies d'un écoule ment urétral. Enfin le 15 août un syndrome poly-arthralgique intéressant l'épaule et le coude gauche, le genou gauche. Il n y pas de conjonctivite. La vitesse de sédimentation est à 95/120. Ce malade reçoit en premier lieu une cure de Phényl-butazone (500 mg par jour) qui n amène aucune sédation.

U traitement cortisonique est alors entrepris aux doses de 300 mg le premier jour 250 – 200 150 les jours suivants, poursuivi pendant 3 semaines, qui amène qu une sédation modeste ce malade est alors évacué sur l'hôpital du Val de Grâce. D tres articulations ont été touchées, depuis le début. coude et poignet droits, tibio-tarsienne gauche, métatarso-phalangienne gauche. Il existe une atrophie importante des muscles de l'avant-bras droit, des membres inférieurs, la marche reste possible mais est difficile. U traitement par la Delta Cortisone à la dose de 50 mg est institué, complété par la Chloroquine (500 mg pro die) qui amène ucune amélioration. Aussi fin novembre, près plus de 3 mois d'évol tion et en présence d'une aggravation du syndrome polyarticulaire, de la persistance d'une vitesse de sédimentation irrégulière mais très élevée, nous commençons un traitement par les Sels d'Or Les résultats es pparaissent spectaculaires, l amélioration survient dès le milieu de la cure. Peu de temps après la fin de la cure, les articulations ne sont plus douloureuses, la vitesse de sédimentation revient à la normale, le malade sort alors de l'hôpital, toute corticothérapie arrêtée.

No. 3. P Gabriel

Sujet de 20 ans. En Afrique d Nord depuis 3 mois et demi. Présente un début identique à celui de l'observation précédente. En effet, épisode diarrhéique d'une durée de 4 jours le premier août, le 12 août apparaît une urétrite, le 13 une conjonctivite bilatérale les arthralgies surviennent le 14 août, tteignent le genou et la tibio-tarsienne droite et quelques jours plus tard le genou gauche. Fébricule à 38° Au point de vue thérapeutique l association Pénicilline Delta-Cortisone (50 mg) poursuivie pendant trois semaines rest sans action et le malade est, dans ces conditions, évacué sur l'hôpital militaire du Val de Grâce. A son arrivée, l'état général est atteint, le faciès infecté, la conjonctivite est toujours très importante l'uréthrite persiste accompagnée de balanite érosive L examen des articulations montre des genoux très globuleux, douloureux, en demi-flexion, chauds à la palpation. On note un certain degré d'hydarthrose Les 2

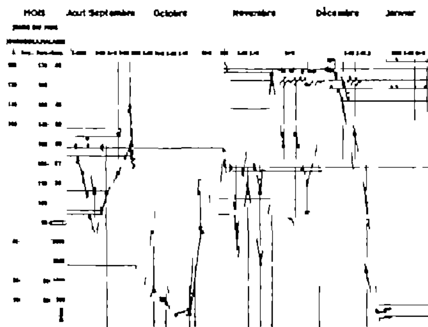


Fig 2. Observation 2.

MOIS | Août | Septembre | Octobre | Novembre | Décembre | Janvier | Fevrier

Fig 3. Observation 3.

Fig 4 Observation 4.

Fig 5. Observation 5.

tibio-tarsiennes sont augmentées de volume, élargies, douloureuses. Il existe une amyotrophie importante des 2 membres inférieurs. Dès son arrivée la corticothérapie est reprise à la dose de 50 mg par jour puis régressive, mais une rechute le 10 octobre oblige à reprendre une posologie plus élevée. Le 15 octobre un traitement par la Chloroquine est commencé. Début novembre, soit près de 3 mois après le début et constatant l'échec de la corticothérapie dont témoignent la persistance des arthralgies et d'une vitesse de sédimentation très élevée, un traitement par le Sulfure d'Or est institué. Dès la fin de ce traitement les progrès sont tels que le malade peut marcher sa sédimentation ne tarde pas à revenir à des chiffres normaux.

En résumé, syndrome oculo-urétro-synovial traité pendant 3 mois sans succès par l'association antibiotique – deltacortisone – Chloroquine – aspirine. Une cure de Sulfure d'Or instituée dès la fin du troisième mois amène la sédation du syndrome en un mois.

No. 4 R Marc

Recrue de 21 ans 16 mois de service en Afrique du Nord – Aucun antécédent pathologique.

Début de l'affection.

Se situe aux premiers jours de mai 1958 et se caractérise par

– un épisode diarrhéique 15 à 20 selles par jour Examen coprologique négatif. Sédation spontanée.
8 jours après apparaissent des arthralgies de la cheville droite, puis du genou droit, enfin de la hanche droite.
Quelques jours après l'atteinte articulaire surviennent conjonctivite bilatérale et brûlures à la miction sans qu'un écoulement soit constaté.
La température est à 37° 5–38°
Examen à l'entrée dans le service (après un mois d'évolution)
Régression des brûlures à la miction en 10 jours, de la conjonctivite en 15 jours.
Par contre persiste le syndrome articulaire
de la cheville droite avec aspect normal mais limitation douloureuse des mouvements,
du genou droit chaud, douloureux, augmenté de volume, en demi-flexion difficile à réduire,
de la hanche droite limitation des mouvements d'abduction mais sans douleur
Vitesse de sédimentation à 80–120.
Toutes investigations biologiques sont négatives.

Traitement.

Le malade est d'abord mis à l'association Delta-Cortisone-Spiramycine. Les doses de Delta-Cortisone utilisées sont de l'ordre de 40 puis 35 milligrammes par jour. Ce traitement est poursuivi pendant un mois et demi. Devant la persistance des arthralgies, d'une accélération de la vitesse de sédimentation, un traitement par la Chloroquine (500 mg par jour) est mis en œuvre, qui n'apporte aucune amélioration.

La Delta-Cortisone une action certaine, tant sur les signes fonctionnels que biologiques, cependant l'affection évolue sur un mode subaigu et une amélioration relative est parfois obtenue que dément quelques jours plus tard une rechute marquée par la réapparition des arthralgies, une fébricule à 38° et une accélération de la vitesse de sédimentation.

Après 3 mois d'évolution, nous décidons de mettre en œuvre un traitement par le sulfure d'Or. Dès la fin de la cure, la vitesse de sédimentation redevient normale au cours de la cure elle-même les doses de Delta-Cortisone ont été progressivemen

abaissées et nous la supprimons dix jours après. L amélioration est importante. Les ar thralgies ont disparu. U gain de poids de 10 kilogrammes tteste l'amélioration de l état général. Revu trois mois après, il persiste aux changements de temps des arthralgies fugaces, séquelles, mais la vitesse de sédimentation est normale.

No. 5. B Lucien

Cette observations présente pensons-nous, un grand intérêt. Sujet de 21 ans 2 mois de service en Afrique du Nord. Aucun antécédent pathologique ancien.

En juin 1957 crise de rhumatisme articulaire aigu ayant laissé aucune séquelle cardiaque.

Histoire de l'affection.

Le début se situe 5 semaines après son arrivée en Afrique du Nord, le 14 août, par un syndrome diarrhéique avec 3 à 4 selles liquides par jour

- le 10 août urétrite peu exsudative
- *le 12 août: conjonctivite bilatérale*
- le 14 août apparition d'une arthrite de la tibio-tarsienne droite, suivie 8 jours près d'une atteinte du genou droit.

Ce malade est traité pendant un mois puis, devant la persistance des arthralgies, est évacué sur l'hôpital militaire du Val de Grâce.

Examen à l'entrée (8 septembre 1958, soit 40 jours près le début):

Température sensiblement normale

Balanite érosive en collerette autour de l'orifice uréthral, sans écoulement.

Atteinte articulaire:

du genou droit, gros, tuméfié, douloureux, petit choc rotulien, signe du tiroir important

genou gauche globuleux, cul-de-sac sous quadricipital infiltré

de la cheville droite

Amyotrophie musculaire importante des muscles de la cuisse et du mollet droit.

Par ailleurs examen somatique normal.

Vitesse de sédimentation ux environs de 120 mm pour la première heure.

Traitement:

A son arrivée en France, ce malade déjà eu un traitement par le Delta-Cortisone à raison de 50 milligrammes par jour dont il pas tiré bénéfice.

C'est cependant la même thérapeutique qui est reprise, à la dose de 40 mg par jour associée à la Chloroquine (500 mg par jour)

Assez rapidement 'installe un syndrome net d'hypercorticisme vec aspect lunaire et érythrosique du visage, acné importante des épaules et du dos, vergetures pourpres des fesses et de la face externe des cuisses. Il y pas d'hypertension artérielle, ni de glycosurie, la glycémie est normale.

Au cours du mois d'octobre une amélioration fonctionnelle se dessinant, le syndrome d'hypercorticisme nous invite à réduire progressivement les doses de Delta-Cortisone. Mais survient alors une rechute sévère des manifestations articulaires, en même temps qu apparaît une fébricule à 38° tandis que la vitesse de sédimentation remonte à 67/94

Après 3 mois de traitement, nous considérons que l'echec thérapeutique par l'association Delta-Cortisone/Chloroquine est net. Tous les symptômes ont réapparu, aggravés par l'hypercorticisme thérapeutique. C'est alors que nous commençons une cure par les Sels d'Or qui amène très rapidement une amélioration fonctionnelle rapide tandis que peu près la fin de la cure la itesse de sédimentation se normalise

Il agit bien d'une guérison, ainsi que nous vons pu le constater trois mois près.

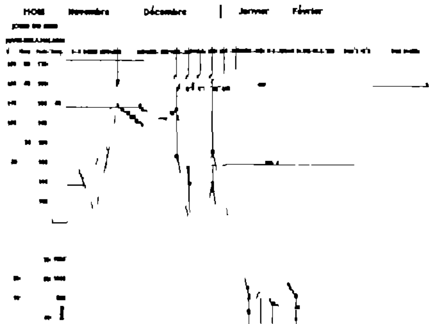


Fig. 6. Observation 6.

No. 6. Le B Jean-Louis
20 ans. Antécédents nuls.

Histoire de la maladie:

Début le 16 octobre 1958, soit 10 jours après son arrivée en Afrique du Nord. Hospitalisé pour un syndrome dysentérique associé à un écoulement urétral. Les examens bactériologiques se révèlent négatifs. La diarrhée disparaît rapidement, le malade sort de l'hôpital mais doit être hospitalisé quelques jours après (27 octobre 1958) pour des polyarthralgies. L'examen clinique montre alors une impotence fonctionnelle des 4 membres les deux genoux sont augmentés de volume, globuleux, sans choc rotulien, la cheville droite est rouge, chaude, tuméfiée. Raideur des articulations scapulo-humérales, des coudes, dont la mobilisation réveille de vives douleurs poignets intacts.

Appareil génito-urinaire: écoulement minime séro-muqueux.

Pas d'atteinte oculaire actuelle

Sur le plan général, il existe une fébricule entre 37° 5 et 38° un amaigrissement important. La vitesse de sédimentation est à 87/95.

Un traitement associant la Delta-Cortisone à la dose de 50 milligrammes par jour à l'Oxytétracycline (2 g par jour) est institué, qui amène aucune amélioration notable, puisque, le 2 décembre la vitesse de sédimentation est à 109/112 mm et, le 10 décembre à 100/106. Ce malade est alors évacué sur l'hôpital militaire du Val de Grâce.

Nous le voyons donc après 2 mois d'évolution. L'impotence fonctionnelle est considérable Le malade ne peut ni marcher ni s'alimenter l'amaigrissement est extrêmement important, il existe une amyotrophie manifeste des 4 membres, alors que des

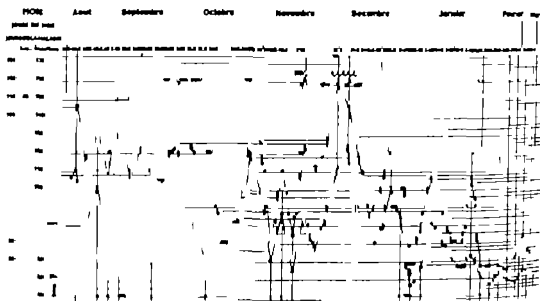


Fig 7 Observation 7

troubles vaso-moteurs des membres inférieurs, qui sont humides en permanence et légèrement cyanosés.

Articulations. Les genoux sont globuleux en demi-flexion, signe du tiroir important, articulation tibio-tarsienne gauche élargie, empâtée, douloureuse spontanément et à la mobilisation, les articulations des épaules et des coudes, quoique non déformées, sont très douloureuses et ne permettent au malade que des mouvements restreints.

Autres appareils: Il n existe plus d'écoulement urétral ni de conjonctivite.

En présence d'un tel sujet, dont l'affection évolue depuis près de 2 mois, tenant compte de notre expérience antérieure nous associons d'emblée la Delta-Cortisone à 40 milligrammes par jour à une cure de Sels d'Or

Commencée mi-décembre, elle va entrainer en un mois une amélioration spectaculaire de l état clinique. En quelques jours le malade va pouvoir alimenter combe mobiliser ses articulations et marcher tandis que l'état général améliore, qu'une reprise de poids de 7 kilogrammes est notée. Au point de vue biologique, la vitesse de sédimentation, qui était à 82/107 mm au début de la cure, revient à des chiffres normaux dès la cure terminée.

Ce malade, revu trois mois après, ne présente plus d'amyotrophie quelques arthralgies persistent aux changements de temps, mais la vitesse de sédimentation est normale.

Obs. 7 L. Louis

20 ans. 20 mois de service dont 7 en Afrique du Nord. Aucun antécédent pathologique.

Histoire de la maladie:

Début en juillet 1958 par un épisode diarrhéique (5 selles par jour) ayant duré une semaine.

Le 10 juillet algies vives du tendon d'Achille gauche, qui est tuméfié, en même temps qu apparaissent des brûlures à la miction, une pollakiurie ainsi qu'une balanite érosive. Le 13 juillet arthralgies coxo-fémorales droites. Apparaissent successivement ensuite des arthralgies des genoux, des deux épaules. U traitement par la Delta-Cortisone est mis en œuvre. Après un mois de traitement ce malade, non amélioré est évacué sur l'hôpital militaire du Val de Grâce.

Nous constatons à son entrée un amaigrissement extrêmement important (poids 42 kilogrammes) avec amyotrophie importante, symétrique, des deux membres inférieurs – genou droit globuleux, choc rotulien, hyperlaxité ligamentaire vec signe du tiroir Articulation tibio-tarsienne gauche empâtée.

Poursuit du traitement par la Delta-Cortisone à la dose de 50 milligrammes, associée à la Spiramycine (2 grammes par jour et à la Chloroquine 500 mg par jour)

Essai de Triamcinolone (40 mg par jour), après échec de la Delta-Cortisone. La constatation de traces d'albumine dans les urines, l'amaigrissement important, nous font retarder la mise en œuvre de la chrysothérapie.

Après trois mois et demi d'évolution, nous notons

1 L extension de la polyarthrite qui intéresse successivement le genou gauche, l'articulation temporo-maxillaire droite, la scapulo-humérale gauche – les genoux sont tuméfiés, globuleux. Il existe un empâtement douloureux de la tibio-tarsienne gauche et une infiltration péri-tendineuse du tendon d'Achille – Arthralgies scapulo-humérales limitant les mouvements – Arthrite inter-vertébrale de L 3, L 4 avec empâtement interépineux sans contracture ni attitude vicieuse.

2. L accentuation de l'amaigrissement et des amyotrophies, qui sont considérables et prédominent aux segments sus- et sous-jacents aux articulations atteintes.

Une hyperlaxité considérable des genoux, des tibio-tarsiennes, véritables membres de polichinelle.

Des troubles vaso-moteurs extrémités pâles, froides, humides et surtout l'apparition d'une parakératose infectieuse, étendue et rebelle, faite de lésions cutanées érythémato-papuleuses et squameuses, prédominant aux plis de flexion, aux régions génitales et à la racine des cheveux, non prurigineuses.

Malgré l existence de traces d'albumine dans les urines et de lésions cutanées, l'aggravation du syndrome poly-articulaire nous oblige à envisager une cure de sels d'or qui est entreprise le 15 novembre. Terminée mi-décembre, elle coïncide avec une amélioration fonctionnelle de l'état du malade dont l'état général devient meilleur (reprise du poids de 7 kilogrammes) la sédimentation reviendra progressivement à la normale au cours du mois suivant, et la Delta-Cortisone, toujours associée, pourra être stoppée fin janvier Les lésions érythémato-squameuses ont guéri par simple traitement local. L albuminurie persiste à l'état de traces intermittentes.

A sa sortie de l'hôpital, ce soldat est pourvu de chaussures et de genouillères orthopédiques afin de pallier les inconvénients de l'hyperlaxité ligamentaire. Revu au mois d'avril, l'état de ce sujet est très satisfaisant. Persistance de quelques arthralgies. Vitesse de sédimentation normale.

A noter chez ce patient, au point de vue radiographique, une calcification du ligament latéral interne du genou droit maladie de Pelligrini-Stieda.

Discussion

Ainsi qu en témoignent ces observations et les courbes qui leur sont jointes, les résultats de la chrysothérapie ont été, dans l ensemble, excellents tant sur les signes cliniques que sur le syndrome biolo-

gique de ces atteintes poly articulaires évolutives. Tels de ces mala des qui depuis des mois étaient des grabataires absolus, tributaires de doses inquiétantes de Delta-Cortisone, ont été rapidement sevrés de toute hormonothérapie et, après quelques semaines de kinési *thérapie et de rééducation motrice, ont pu reprendre une vie active* et accomplir des performances absolument étonnantes.

L amélioration clinique se dessine souvent dès la septième ou huitième injection. Elle se précise à mesure que la cure se poursuit et devient généralement complète dès la fin de la série d injections ou dans les jours qui suivent. L accélération de la vitesse de sédimentation peut survivre assez largement au syndrome clinique et les chiffres peuvent n atteindre la normale que plusieurs semaines après. Si l amélioration, sur tous les plans, demeure parfois assez lente, elle n en suit pas moins une marche progressive et sûre, sans les ondes évolutives désordonnées et autant inattendues qu'impré visibles qui caractérisent certaines évolutions spontanées. *La guérison fut dans tous les cas obtenue à l'aide d'une seule série de sels d'or* Nous pouvons l espérer définitive au moins pour certains de ces malades pour lesquels nous disposons aujourd hui d un recul de plus d une année et parfois de deux ans.

Nous désirons cependant insister sur le choix des malades justiciables de la chrysothérapie Cette médication ne s'adresse en effet qu à une petite minorité de sujets atteints du syndrome urétro-oculo-synovial tous les ans, en Algérie, durant la période estivale un nombre important de jeunes soldats présentent cette affection, plusieurs centaines habituellement. Ils sont traités sur place et seuls sont rapatriés sur la Métropole ceux dont l évolution résiste aux thérapeutiques classiques appliquées pendant quelques semaines. Parmi ces rapatriés beaucoup guérissent sans grandes difficultés par la seule poursuite du même traitement anti inflammatoire. Seuls quelques-uns deviennent justiciables des sels d or *L indication de cette thérapeutique nous semble obéir à un certain nombre de critères*

- Caractère évolutif de la maladie avec vitesse de sédimentation demeurant élevée.
- Résistance prolongée, pendant une période d environ deux mois au total à une hormonothérapie pratiquée à doses suffisantes Le syndrome n est que camouflé par la médication et rechute immédiatement dès que l on tente d abaisser les doses en-dessous d un seuil d activité généralement élevé.

- Atteinte polyarticulaire avec atrophie musculaire marquée. L atteinte d une seule articulation nous paraît relever plus volontiers d un traitement local par injection intra-articulaire d hydrocortisone.

Si nous avons choisi les sels d'or de préférence à la pyrétothérapie préconisée à juste titre par certains auteurs, c'est en raison de l état général précaire de ces malades et du danger que pouvaient présenter les chocs thermiques chez des sujets aux surrénales fonctionnellement déficientes après plusieurs mois de corticothérapie. Chez de tels malades qui, répétons-le, ne représentent qu une minorité, le syndrome urétro-oculo-synovial devient une maladie grave, chronique, désespérante. L'hormonothérapie prolongée et à doses nécessairement élevées représente chez eux une source de graves dangers. La chrysothérapie nous a permis de redresser pratiquement sans échec, des situations très difficiles en ne laissant persister que des séquelles minimes, toujours améliorables Il est vraisemblable qu elle a pu rompre un cercle vicieux capable de conduire de tels malades vers des atteintes articulaires irréductibles.

Résumé

Les auteurs ont eu l'occasion de suivre une centaine de malades, jeunes militaires provenant d'Algérie, atteints de syndrome urétro-oculo-synovial. Ils constatent l'inactivité totale des antibiotiques dans cette affection et la médiocrité de l'action des anti-inflammatoires (Delta-Cortisone, Phénylbutazone) et de la Chloroquine sur les atteintes articulaires évolutives. Dans un nombre appréciable de cas ces atteintes articulaires évoluent pendant plusieurs mois et les dérivés cortisoniques exercent qu'une action suspensive précaire au prix de doses élevées et longtemps poursuivies. Dans ces formes particulières le traitement par injections intramusculaires de Sulfure d'Or Colloïdal entraîné une régression rapide et définitive des phénomènes inflammatoires articulaires et le retour à la normale des perturbations biologiques. Ce traitement permet la suppression de l'hormonothérapie, sans risque de rechute, et une bonne récupération fonctionnelle sous l'influence de la mécanothérapie.

Summary

The authors had the opportunity of observing about hundred patients, young men in the armed forces coming from Algeria, with the urethro-oculo-synovial syndrome They found antibiotics completely ineffective against this condition, while the action of anti-inflammatory drugs (delta-cortisone, phenylbutazone) and chloroquine on active articular involvement was rather poor I an appreciable number of cases the articular involvement progresses for several months and cortisone derivatives exert precarious suspensive action and only when used in high dosages for prolonged periods. In these special forms, intramuscular injections of colloidal gold sulphide produced rapid and permanent regression of articular inflammatory phenomena and return to normal

of biological disturbances. This treatment eliminates hormone therapy without any risk of relapse and permits good functional recovery under the influence of mechanical therapy

Zusammenfassung

Die Verfasser hatten Gelegenheit, etwa 100 junge, aus Algerien kommende Soldaten mit urethro-oculo-synovialem Syndrom zu betreuen.

Sie betonen die völlige Wirkungslosigkeit der Antibiotica bei dieser Erkrankung und weisen auf die schlechte Wirksamkeit entzündungshemmender Substanzen auf die Gelenkveränderungen hin, so daß Corticoidderivate in hohen Dosen und über lange Zeit gegeben werden müssen. Intramuskuläre Injektionen kolloidalen Goldes bringen einen schnellen und definitiven Rückgang der entzündlichen Gelenkveränderungen. Die Behandlung erlaubt, die Hormontherapie abzusetzen. Unter gleichzeitiger medico-mechanischer Behandlung ist auch das funktionelle Ergebnis gut.

Bibliography of Parts One and Two — Bibliographie des 1ère et 2ème parties — Literatur zum ersten und zweiten Teil

SYMPOSIUM SUR LES URÉTRITES NON GONOCOCCIQUES

Monaco 1954 vol. 1 p. 101 (Masson, Paris 1957)

SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LES INFESTATIONS À TRICHOMONAS

Reims 1957 vol. 1 p. 381 (Masson, Paris 1958)

ABDERHALDEN, R. Grundriß der Allergie (Schwabe, Basel 1950)
ABOULKER, P : Conférences d'Actualités Pratiques, p. 34 (1957).
ABBOUD, L. Bull. ophthal. Soc. Egypt *49* 113 (1955)
ANCEL, E. et coll. C. R. Soc. franç. Gynéc. *9A*: 27 (1957)
ACKERMANN, A. Zschr Dermat. *71*: 132 (1935)
ADELSBERGER, L. Dtsch. med. Wschr *57* 565 (1931) – Alimentare Allergie (Marhold, Halle/Saale 1934)
ADELSBERGER, L. AND MUNTER, H.: Med. Klin. *28*. 660 (1932).
ADLER, S. AND SADOWSKY A. Lancet i. 867 (1947)
AHUMADA, H. Rev Soc. chil. Urol. 6. 930 (1943)
ALLEN, E. Med. Clin. N Amer *21* 307 (1937)
ALLEN, E. AND BUTLER, S. Amer J Obstet. Gynec. *51* 387 (1946)
ALLISON, G. G. Sth. med. J *36*. 821–823 (1943).
AMBROSE, S. S. AND TAYLOR, W W Amer J Syph. *37* 501 (1953)
AMIES, C. R. AND JONES, S. A. *Canad. J Microbiol. 3*. 579 (1957)
APARICIO GARRIDO, J Med. colon. *28*: 1 5 (1956)
APARICIO GARRIDO, J AND VILAR DOMINGUEZ, E. Rev Diagn. biol. (Madr) *5*. 1 61 (1956)
APARICIO GARRIDO, J ; VILAR DOMINGUEZ, E. AND ORIOSELL, A. Méd. trop. *5*. 115 (1956).
ARDEMAR, J Thesis (Chile 1951)
ASHWORTH, A. N. Brit. J vener Dis. *34* 83–90 (1958).
ATLAS, R. Discussion. Brit. J vener Dis. *24* 120 (1948)
AUCKLAND, G. AND PRESTON, W J Brit. J vener. Dis. *30* 81 (1954)
BABIONE, R. W AND GRAHAM, R. S. Amer J Syph. *36*. 480 (1952)
BACIGALUPPO, J Sem. méd. *2*: 1567 (1926).
BAKER, G. F Bull. U S. Army med. Dep. *9*: 679 (1949).
BALKOW N Münch. med. Wschr *82*. 331 (1935)
BANCIC, A.; MAHLER, A. AND KATZ-GALATI, T Ann. Mal. vénér *31* 649 (1936)
BARBER, H. W AND ORIEL, G. H. Lancet *ii*. 1009 (1928) – Lancet *ii*: 406 (1933)
BARETZ, L. H.; HARTEN, M. AND WALKER, M. J Urol. *50* 71 (1943).
BARLOW N. New Orleans med. surg. J *69* 299 (1916).
BARDON, J Les Infestations à Trichomonas, p. 353–354 (1957).
BARROS DE SEQUEIRA, A. Bol. Soc. Med. Cir Paraguay *26*: 139 (1942)
BAUER, H. Fortschr Med. *71* 397 (1953). *Les Infestations à Trichomonas, p. 21–27* (1957). Derm. Wschr *119*· 634–635 (1947). – Z. Urol. *45*. 293 (1952) – WHO/VDT Druckschrift No. 130 (1954). Trichomonaden-Infektion, Beitrag im Handbuch f. Dermat. und Venereologie, vol. 5 (Thieme, Stuttgart 1959). Les urétrites non gonococciques, p. 19 (1957). Gynéc. prat. *8*. 361 379 (1957).
BAUMRITTER, C. AND HOLLANDER, N Arch. Surg *43*: 433 (1941)
BECKER, F Schweiz. med. Wschr *75*: 141 (1945).
BEDOYA, J M. Clin. Lab. *63*. 1 (1957). – Gynéc. prat. *8*: 413 (1957) Trichomoniasis sexual humana, vol. 1 p. 131 (Valencia, Facta Ed. 1959)
BEDOYA, J M. AND FERNANDEZ-ORTEGA, J. M. Gynéc. prat. *9*· 2, 93 (1958).
BEDOYA, J. M.; RIOS, G. AND RICO, L. R. Geburtsh. Frauenheilk. *18*. 989–998 (1958).

Bedson S. P Brit. J vener Dis. 26. 177 (1950)
Bellafiore, V : Dermatologia, Napoli 4 3 (1953).
Bender, W Arch. Gynäk. 159 141 (1935)
Bensen, W Arch. Protistenk. 18: 115 (1910)
Berger, K. and Hansen, K. : Allergie (Leipzig 1951)
Berio, B. : Obstet. Ginec. Lat.-amer 16. 168–171 (1958)
Bertrand, P : Les infestations à Trichomonas, p. 343–344 (1957)
Beveridge, W I B. Med. J Aust. 2. 479 (1943)
Beveridge, W I. B. ; Campbell, A. D. and Lind, P E. : Med. J Aust. 1 179 (1946).
Bezecny R. Med. Klin. 30. 121 (1934).
Bisquertt J Rev Soc. chil. Urol. 2. 221 (1938)
Bisquertt J L. and Coutts, W E. Rev Soc. chil. Urol. 2: 232 (1938).
Bizzozero, E. and Franchi, F Minerva med. 2: 241 (1937)
Bland, P B. ; Goldstein, L. ; Wenrich, D H. and Weiner, A. : Amer J Hyg. 17 23 (1932).
Bland, E. F and Jones, T D. : Circulation 15. 836 (1951).
Blaustein, N J Urol. 16. 379 (1926)
Bolgert M. ; Levy G. and Benain, P Presse méd. 195 (1956)
Bonner, C. D ; Lyons, M K. and Shields, D New Engl. J Med. 253. 150 (1955).
Borrel, A. et coll. Ann. Inst. Pasteur 24 168 (1910)
Bornhauser, K. Z. urol. Chir 46. 216 (1943)
Boucher, H. Schneider, J et al. Lyon Méd. 179: 393 (1948).
Boyd, J T Csonka, G. W and Oates, J K. Brit. J vener Dis. 34 40 (1958).
Braun, H. Z. ärztl. Fortbild. 48. 233 (1954)
Bray G W Arch. Dis. Childh. 6 251 (1931) Recent advances in allergy (Blakiston, Philadelphia 1934)
Bret J Presse méd. 65. 1647 (1957)
Brill Derm. Wschr 114 369 (1942)
Brisou J Les urétrites non gonococciques, Monaco, p. 14 (1954) Colloque sur les P.P.L.O. New York (1959)
Brown, E. A. Quart. Rev Allergy 7 51 (1953).
Burgess, J A. Brit. J vener Dis. 35. 24 (1959).
Burkert S Z. Urol. 46. 158 (1953)
Burkland, C. E. Urol. Cutan. Rev 55. 219 (1951)
Bustamante, B. Rev Soc. chil. Urol. 2: 92 (1938)
Cabot H. Clinical Urology (Lea and Febiger Philadelphia 1936).
Callomon F T Hautarzt 211 3 (1951)
Campbell Brog, R. Handbuch der Urologie, Band IX/2, p. 222, 305 (Springer Berlin/Göttingen/Heidelberg 1959)
Candiani, G. B. «La Trichomoniasi Vaginale» (Salpietra, Firenze 1953)
Capek, A. Med. Klin 23. 1535 (1927)
Card, D H. Brit. J vener Dis. 35. 27 (1959)
Caro, A. Thesis (Chile 1946)
Carrere, L. et Roux, J C. R. Soc. Biol. 148 2032 (1954) Symposium de Lausanne, 1950.
Catterall, R. D. Les infestations à Trichomonas, p. 353–361 (1957) Brit. J vener Dis. 34 234 (1958) Trans. Ophthal. Soc. 78 523 (1958)
Catterall, R. D. and Nicol, C. S. Brit. med. J 5033. 29–31 (1957)
Castellani, A. and Chalmers, A. J Manual of tropical medicine, 3rd ed., p. 1944 (London 1919)
Castellani, A J trop. Med. Hyg. 32: 357 (1929)
Castro, R. and Ferrada, L. Rev Soc. chil. Urol. 12: 68 (1949).
Castro, M. ; Castro, J and Cifuentes, R. Rev chil. Hig. 11 49 (1949)

Cavalie and Mandoul: C. R. Soc. Biol. 85. 1068 (1921)
Cavier, R. Savel, J and Rodary G. Les infestations à Trichomonas, p. 323 (1957).
Chappaz, G ; Bull. Acad. nat. Méd. 137 45 (1953). – C. R. Soc. franç. Gynéc. 27 434 (1957). – Les infestations à Trichomonas, p. 375 (1957)
Chappaz, G and Chatellier, X. Vaginites à Trichomonas (Doin, Paris 1951)
Chappaz, G. Chatellier, X.; Barelaire and Gruet: Gynéc. Obstét. 54 87 (1955)
Correa, Q. Infecciones genito-urinarias no bactericas (Santiago, Chile 1950)
Cornell, E. L. and Riba, L. W Surg. Gynec. Obstet. 63. 311 (1936).
Cosar, C. and Julou, L. Ann. Inst. Pasteur 96, 238–241 (1959).
Coutts, W E. Ann. Mal. vénér 28. 26 (1933) – Rev Soc. chil. Urol. 2: 224 (1938) Rev chil. Hig 1 237 (1938) – Brit. med. J i. 310 (1947). – Brit. J vener Dis. 24 109 (1947)
Coutts, W E. and Banderas, T Urol. cutan. Rev 38. 283 (1934)
Coutts, W E. and Coutts, W R.: Amer J Syph. 37 29 (1953)
Coutts, W E. and Martini, J Rev Soc. chil. Urol. 5. 750 (1942).
Coutts, W E. and Monetta, O Bol. méd.-soc. (Santiago) 5: 420 (1938)
Coutts, W E. and Monetta, O. Ann. Mal. vénér 33. 65 (1938).
Coutts, W E. and Silva-Inzunza, E. Brit. med. J 1 73 (1948) – Acta derm.-vener 32: 228 (1952) – Brit. J vener Dis. 30: 43 (1954). – Rev Serv Nac. de Salud. Stgo Chile 2: 111 (1957) Les infestations à Trichomonas 185 (1957)
Coutts, W E. and Vargas-Salazar, R.: Ann. Mal. vénér 31 895 (1936) – Urol. cutan. Rev 49 166 (1945) – Rev chil. Hig 7 (1945). Brit. J Urol. 17 156 (1945) – Brit. med. J 2. 965 (1946).
Coutts, W E.; Brieva, I. and Lerner, J Rev chil. Hig. 6: 49 (1943)
Coutts, W E. Donoso, O and Marcone, J Urol. cutan. Rev 41 434 (1931)
Coutts, W E.; Silva-Inzunza, E. and Coutts, W R. Indian. J vener Dis. 20. 43 (1954)
Coutts, W E. Silva-Inzunza, E. and Morales, G. Brit. J vener. Dis. 28. 97 (1952) Publ. Hlth Rep., Wash. 67 442 (1952)
Coutts, W E.; Silv Inzunza, E. and Valladares, J Dermatologica (Basel) 105. 79 (1952).
Coutts, W E. Vargas, A. and Lecaros, R. Rev Med. Lat.-amer 23 629 (1938).
Coutts, W E. Vargas-Salazar, R. and Silva-Inzunza, E. Urol. cutan. Rev 55. 148 (1951) – Rev soc. chil. Urol. 15. 48 (1952)
Coutts, W E.; Bulnes, R. Grossen, G. and Silva-Inzunza, E. Congr Panamer Urol., Rio de Janeiro (1947).
Coutts, W E. Vargas-Salazar, R. Sil a-Inzunza, E. et al. Brit. med. J 2. 885 (1955)
Cronka, G W Brit. med. J i: 1088 (1958) Brit. J vener Dis. 35. in press (1959)
Craig, C. F and Faust E. C. Clinical parasitology (Philadelphia 1943).
Cuckler, A. C.; Kupferberg, A. B. and Millman, N Antibiotica et Chemotherapia vol. 5, p 540–550 (Karger Basel/New York 1955).
Couillerot P and Pellerat J Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 58: 123/143 (1951)
Cuffini, R. Arch. ital. Sci. med. colon. 21 103 (1940)
Davis, D M. Southw Med. 12: 9–12 (1928).
Davis, G H. and Grand, C. G Amer J Obstet. Gynec. 64 544 (1952).
Dees, S. C. and Sanborn, E. C. Ann. Allergy 9: 714 (1951).
Degos, R. Dermatologie. Editions méd p. 1002 (Flammarion, Paris 1956).
De Graciansky P and Grupper, C. Sem. Hôp. Paris 31 2141 2161 (1955). Rev franç. Et. clin. biol. 32: 579 (1957)
De Lamater, E. D.; Saurino, V R. and Urbach, E. Amer J Syph. 36. 127 139 (1952).
Dell'Oro, R. and Corvalan, L. Rev Soc. chil. Urol. 16. 63 (1953)

DEPAULI, M.: Minerva derm. (Torino) 31: 263 (1956).
DEPOORTER, L.: Brux.-méd. 16. 564 (1939) – Bull. Soc. roy belge Gynéc. Obstét. 1 81 (1959)
DESMECLADE, G C. R. Soc. franç. Gynéc. 25. 203 (1955)
DIENES, L. AND SMITH, W E. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y 50: 99 (1942)
DIENES, L. ROPES, M. W; SMITH, W E.; MADOFF S. AND BAUER, W New Engl. J. Med. 238. 509–515, 563–567 (1948)
DIETEL, F Dtsch. med. Wschr 1197 (1931)
DOCK, G: Med. News (N Y) 65. 690 (1894)
DOERR, R.: Allergy (Wien 1951)
DOMERY B. GHERTE, G OLHAGEN, B. AND ROMANUS, R.: Acta chem. scand. 115: 1 (1958)
DOYLE, J O; GILL, A. J AND LAIRD, S. M. Brit. J vener Dis. 33. 100 (1957)
DUBOIS, F E. J Urol. 15. 583 (1926)
DUKE, W W Ann. clin. Med. 1 117 (1922) – N. Y Med. 116. 505 (1922). Allergy asthma, hay fever urticaria and allied manifestations of reactions (Mosby St. Louis 1925)
DUNLOP E. M. C. in press (1959)
DUREL, P Journées Thérapeutiques de Paris, p. 457 (Doin, Paris 1953). Gynéc. prat. 8 459–466 (1957)
DUREL, P BARAN, L. R. AND HARDY L. Rev Prat. (Paris) 5: 489 (1955)
DUREL, P AND ROIRON V Les Infestations à Trichomonas, pp. 114–122 (1957).
DUREL, P ROIRON, V SIBOULET A. AND SOREL, C. Brit. J vener Dis. 30: 69 (1954).
DUREL, P ROIRON, V SIBOULET A. AND BOREL, L. J Bull. Féd. Gynéc. Obstet. franç. 9: 36/45 (1959)
DUREL, P ROIRON, V SIBOULET A. AND SOREL, C. Bull. Acad. nat. Méd. 138: 63 (1954)
DUREL, P AND SIBOULET A. WHO/VDT Druckschrift No. 126, 1 Sept. 1954 Sem. Hôp. Paris, 33-année, No. 3 1956. Les urétrites non gonococciques, p. 80 (1957).
DUREL, P AND SIBOULET A. Traitement des suppurations urétro-génitales, vol. I, p. 168 (Doin, Paris 1959)
DUTTA, P C. J Obstet. Gynaec. brit. Emp. 42: 309 (1935)
EDERSTAEDT J S. J Urol. 65. 154 (1951).
EPSTEIN E. Arch. Derm. Syph., Berlin 56. 191 196 (1947)
ESPILDORA, C. AND COUTTS, W E. Rev méd. Chile 62: 633 (1934)
EDWARD, D. G Brit. J vener Dis. 28. 89 (1952) J gen. Microbiol. 10: 27 (1954).
F UNDES, A. Thesis (Chile 1953)
FEINBERG, J G Nature, Lond. 171 1165 (1953)
FEINBERG, J G. AND WHITTINGTON, M. J J clin. Path. 10 327 (1957).
FEINBERG, S. Allergy facts and fancies (1951)
FEKETE, Z. Borgyogy vener Szle. 25 170 (1949)
FEO, L. G. Amer J trop. Med. Hyg 24 195 (1944)
FEO, L. G. AND FETTER, T R. J Urol. 80 72 (1958)
FEO, L. G. AND STABLER, R. M. Amer J Obstet. Gynec 45. 529 (1943)
FEO, L. G VARANO, N. R. AND FETTER, T R Brit. J vener Dis. 32 233 (1956).
FERRADA, L. Thesis (Chile 1946)
FIELDSEND, A B Brit. med. J 422 (1947)
FORD, D K. Brit. J ener Dis. 29 123 (1953) Ann. rheum. Dis. 12: 177 (1953) Brit. J vener Dis. 32 184 (1956)
FORREST A. Presse méd. mars 768 (1934).
FOWLER, W Brit. J vener Dis. 31 107 112 (1958) Brit. J vener Dis. 31 166–168 (1958)
FOWLER, W AND KNIGHT G. H. Brit. J vener Dis. 32 2–6 (1956)

Fox, J L. Allergy 13. 187 188 (1955)
Foxworthy D. T Poser, R. M. Barton, E. M.; Baker, L. A. and Montgomery M. H.: Ann. intern. Med. 41 52–62 (1956)
da Franca, O H.: Rev paul. Med. 41 180 (1952)
Freed, L. F Sth. Afr med. J 22: 223 (1948)
Friedman, F Sth. Afr med. J 32 1235 (1956).
Frei, W Derm. Wschr 80: 411 (1925).
Frei, W Weber, J and Klestadt F Klin. Wschr 11: 2114 (1932)
Freidson, A. J Amer Path. 22: 679 (1946)
Freimut E. A. Brit. J vener Dis. 32. 188 (1956)
Frey W Schweiz. med. Wschr 81: 801 (1951)
Frohburg, C. Dtsch. med. Wschr 1 186 (1920).
Frost W R. A Contribution to etiological method, p. 566 (Commonwealth Fund, New York 1941).
Fruhwald, R. Derm. Wschr 139: 647–649 (1959) Hb. der Hautkrankheiten, vol. 21 pp. 478–522 und 551 (Jadassohn, W)
Gabrielle, H. Hugonot G. and Duval, M. Lyon méd. 189 99 (1939)
Gaide, A. and Viala Lyon méd. 196. 340 (1957)
Gardner, H. L. and Dukes, C. D. Science 120 853 (1954) Amer J Obstet. Gynec. 69· 962 976 (1955)
Gartman, E. and Leibowitz, A. Med. Bull. U S. Army Far East 1 4 (1952) – Brit. J vener Dis. 31 92 (1955)
Gaudefroy M. Gynéc. prat. 4. 403 (1957).
Gautot E. J belge Radiol. 33. 280 (1950)
Gerbourdo, I et al. Obstet. Ginec. Lat.-amer 1 71–77 (1956)
Getzoff P L. J Urol. 65. 1139 (1951).
Greenley K.; Cook, E. N. and Needham, G. M. J amer med. Ass. 153. 915 (1953).
Glen, J E. and Bailey R. J Urol. 65. 294 (1951)
Goeltz, F A. J Urol. 37 60 (1937).
Gomes, L. de S. and Magalhães Jordão Barros, F Rev Inst. A. Lutz 2. 3 (1942)
Goodall, J R.; Anderson, F and McPhail, F J Obstet. Gynaec. brit. Emp. 45. 567 (1938).
Gottron Du Adam und Gerthus Individualpathologie (Jena 1939)
Gouville, H. and Marchek, J Rev Rhum. 8. 555 (1941)
Granelli, V Minerva derm. (Torino) 30· 191 (1955)
Greenblatt R. B. and West R. M. Urol. cutan. Rev 54 72 (1950)
Grimble, A. and Csonka, G. W Brit. J vener Dis. 31 228 (1955)
Grosser, G. Rev Soc. chil. Urol. 10: 193 (1947)
Guerreiro, G Esclarecimentos prestados diretamente, cit. Franca.
Guerrieri, T Dermosifilografo 13: No. 6 (1938)
Gutman, A. B. N.Y St. J Med. 39: 1420 (1939)
Gutmann, M. J Med. Welt 4 470 (1930). Med. Welt 4 780 (1930)
Hafter, E. Tag. Schweiz. Ges. Allergie, 1952.
Hajos, K. Z. klin. Med. 100: 309 (1924)
Halberstaedter, L. and von Prowazek, S. Berl. klin. Wschr 47 661 (1910)
Hall, W H. and Feingold, S. Ann. intern. Med. 38 533 (1953)
Hamner, J M. de Graa A. and MacGregor, J R. J Mich. med. Soc. 53. 866 (1954)
Handforth, C. P Brit. J vener Dis. 34 44 (1958).
Hansel, F K. Clinical Allergy (Mosby St. Louis 1953).
Hansen, K. Allergie (Thieme, Stuttgart 1957).
Hansen, K. and Schlegel, R. Acta allerg. 4/1 7–20 (1951).

HARKNESS, A. H. Brit. J vener Dis. *21* 93 (1945) – Brit. J vener Dis. *21* 95 (1945). Brit. J vener Dis. 25. 185 (1949) – Non-gonococcal urethritis (Livingstone Edinburgh 1950) – Brit. J vener Dis. *29* 134 (1953).
HARKNESS, A. H. AND HENDERSON-BEGG, A.: Brit. J vener Dis. *24* 50 (1948).
HARKNESS, A. H. AND KING, A. J: Les Infestations à Trichomonas, p. 107 (1957).
HARRISON F G AND NEANDER, G D.: J Urol. *72*: 1218–1221 (1954)
HARRISON, L. W Brit. J vener Dis. *35*. 58 (1959).
HESS, E. Klin. Wschr *26*. 1223 (1931). – Gynéc. Obstét. *34* 191 (1936)
HELLERSTRÖM, S.: Ann. Mal. vénér *24* 1077 (1929).
HESSELTINE, H. C. Amer J Obstet. Gynec. *40*: 841 (1940).
HEUSSER, H. Helv chir Acta *20*· 128–142 (1953) – Int. Arch. Allergy *4* 27 33 (1953)
HITCHCOCK, R. A. N Ann. rheum. Dis. *17* 293 (1958)
HOLTORFF J Dtsch. GesundhWes. *12*. 990 (1957) – Zbl. Gynäk. *79*: 1955 (1957).
Dtsch. GesundhWes. *13*. 661 (1958)
HOSOTA, S. Farbenpost, Sondernummer 18, März (1954).
HOUIN, H.: J Antibiot. Serie A *9*· 168 (1956)
HUARD, P AND JOYEUX, B. Ann. Anat. med. Chir *16* 228 (1939)
HUURMAN, A. G M. AND RUYS, C. A.: Antonie Leeuwenhoek *22*: 371 384 (1956).
INOKI, S. AND HAMADA, Y J infect. Dis. *92* 1 3 (1953).
JADASSOHN, W Handbuch XI pp. 743.
JANET J Diagnostic et traitement de la Blennorrhagie chez l'homme et chez la femme p. 65 (Masson, Paris 1929).
JELINEK, G. Brit. J vener Dis. *33*. 156–157 (1957)
JIRA, J Les Infestations à Trichomonas, pp. 123-126 (1957) Zbl. Bakt. *172*: 310 (1958).
JIRA, J AND HRUZIK, J Csek. parasit. *1* 97 114 (1954)
JIRA, J PETRIKOVA, E. AND RÖSSLER, J Čsl. Gynaek. *22*: 545–552 (1957)
JIRA, J ROSSLER, J AND SVEJDAR, J Čas. Lék. čes. *94* 1233 (1955)
JIRA, J et coll. Čas. Lék. čes. *48*. 1495 (1957)
JÍROVEC, O. Les Infestations à Trichomonas, p. 328 (1957)
JÍROVEC, O AND PETER, R. Gynaecologia *129* 145 (1950)
JOHNSON, G.; TRUSSELL, M. AND JAHN, F Science *102*· 126 (1945)
JOHNSTON, G. A. W AND MCEWEN, J Med. J Austr *1* 368 (1945)
JONES, B. R.; COLLIER, L. H. AND SMITH C. H. Lancet 902 (1959).
KAUFMANN AND DIETRICH cit. URBACH.
KARNAKY K. J Tex. St. J Med. *32*: 813 (1937)
KATSUNUMA, S. Bull. Soc. Path. exot. *17* 216 (1924)
KEAN, B. H. AND DAY E. Amer J Obstet. Gynec. *68*. 1510 (1954)
KELLER Urologie (Steinkopff, Dresden 1934)
KENDALL, L. AND NICHOLS, T I J Urol. *61* 22 (1949)
KESSEL, J F AND THOMPSON, C. F Proc. Soc. exp. Biol., N.Y *74* 755 (1950).
KEUTEL, H. J Z. Urol. *48*. 492 (1955) Gynéc. prat. *8*. 423 (1957) Les Infestations à Trichomonas, pp. 151 (1957) Z. Urol. *51* 25 (1958). Hautarzt 3. 212 216 (1959)
KEUTEL, H. J AND NEUMANN, W Zbl. Gynäk. *77* 1532 (1955)
KING, A. J Lancet 651–657 (1958)
KITAGAWA, K. J orient. Med. *20* 48 (1934)
KITTREDGE, W E. AND BROWN, H. G. New Orleans med. surg. J *95*. 562 (1911).
KLEEBERG, L. Z. Haut-Geschlkr *41* 194 (1928) Inter Derm., p. 357 Delib. Congr Budapest 1935.
KLEEBERG, L. AND LOWENSTEIN, L. Dtsch. med. Wschr *56*. 1624 (1930).
KLIENEBERGER, E.: N Y Acad. Sci. 1959 (Monograph in Press, New York 1959).
KLIENEBERGER NOBEL, E. Bact. Rev *29*: 154 (1954) Brit. med. J *1*. 19 (1959).
Brit. J vener Dis. *35*. 20 (1959).

Kleiner Klin. Wschr *I*. 886 (1930)
Kolacek, J : Z. Urol. *50* 682 (1957).
Kolankowski, J Pol. Tyg lek. *6*. 754 (1951).
Kolesov A. P Sovetsk. Med. *5*. 27 (1951). – Excerpta med. (ref.) *5*. 596 (1952).
Kon, Y and Watabiki, T J amer med. Ass. *70*: 1522 (1918).
Korte, W Arch. Gynäk. *189*: 407 (1957)
Kostić, P Zborn. Rad Inst. Fiziol. (Beograd) II. Jug. kongr gin. akus. 1 (1954) – Arch. Gynäk. *189* 410 (1957).
Kodera, K. Čas. Lék. čes. *89*: 506 (1950) – Les infestations à Trichomonas, pp. 201 210 (1957)
Kupferberg, A. B. Int. Rec. Med. *168*: 709 (1955)
Kurnatowska, A. Ginek. pol. *29*: 139 (1958) – Wiad. Parazyt. *4* 557–560 (1958)
Kutscher, A. H.; Lane, St L. and Segall, R.: J Allergy *25*. 2, 135–150 (1954)
Langley F Brit. J vener Dis. *29*: 213 (1953) – Brit. J vener Dis. *30*: 163 (1954). – Med. Illustr London *9* 17 (1955)
Langley F and McEntegart M. G Lancet *I*. 668 (1953) – Brit. J vener Dis. *39*: 213 (1953) – Lancet *II*: 929 (1957)
Lang, W R. Postgrad Med. *21* 320–322 (1957).
Lanson, E. and Zoeckler, S. J Amer J Med. *14* 503–517 (1953).
Leca, J J Urol. méd. chir *57* 511 (1951). – J Urol. *59*: 583–586 (1953)
Lederer, G. Arch. Hyg *111* 508 (1919).
Leopold, S. U S. armed Forces med. J *4* 263 (1953).
Le Pla ; Sézary and Pasteur Vallery-Radot C. R. Soc. Biol. *73*: 635 (1912)
Levy B. Med. J Malaya *5*: 42 (1950)
Lindner, K. Wien. klin. Wschr *23*. 283 (1910)
Liston W G. Brit. J vener Dis. *16*. 113 (1940)
Liston, W G. and Lees, R. Brit. J vener Dis. *16*. 34 (1940).
Litzner cit. Barre.
Ljachovickij, N. S. Zbl. Haut-GeschlKr *65*. 310 (1940)
Lobo-Onell, C. and Leyton, G. Rev Soc. chil. Urol. *4* 636 (1941)
Loeffler, W Beitr Klin. Tuberk. *79*: 368 (1932)
Loiseleur, J C. R. Acad. Sci. *234* 24 (1952).
Lovotti, A. Riv Ostet. Ginec. prat. *39*: 9 (1957)
Lydon, F L. Brit. med. J *II*: 384 (1945). Brit. med. J *I*. 519 (1954).
Lynch, J E.; Holley E. C. and Margison, J E. Antibiot. Chemother N.Y *5*. 508 (1955)
Lyons, M. K. and Bowers, C. D. J Urol (Baltimore) *77* 701 (1957).
Maddox, A. C. W Va. med. J *29*: 356 (1933)
Magara, M. C. R. Soc. franç. Gynéc. *26*. 216–218 (1956) – Gynéc. prat. *8*, 467–483 (1957)
Magara, M. and Amino, E. Les infestations à Trichomonas, pp. 334–335 (1957).
Magara, M and Amino, E. Communication personnelle au Dr P Durel (1959)
Makara, G and Rechnitz, K. Magyar Orvos. Arch. *39*: 19 (1938)
Manwaring, W H. and Marino, H. D J Immunol. *13*. *69* (1927).
Maxwell, E. J New Engl. J Med. *211* 567 (1943)
Marchand, F Virchows Arch. path. Anat. *64* 293 (1875) Zbl. Bakt. *15*. 709 (1894).
Marche, J Rev Rhum. *17* 449 (1950). Presse méd., p. 768 (1934)
Martin, L. J Urol. méd. chir *55*: 434 (1949).
Mason, R. M. Brit. J vener Dis. *35*. in press (1959).
Mason, R. M.; Murray R. S.; Oates, J K. and Young, A. C. Brit. med. J *I*. 748 (1956).
Mason, R. M.; Murray R. S.; Oates, J K. and Young, A. C. J Bone Jt Surg *41B* 137 (1959)

MAY J Rev urug. Dermat. 3. 203 (1958)

MAY J AND CASTIGLIONE, J B. Rev urug Dermat. 3. 315 (1958).

MATHE, G. O Brit J vener Dis. 33. 244 (1957)

MAZZINI, M. A.; JONQUIÈRES, E. D. AND POPP M. Rev argent. Dermatosif. 39: 44 (1955).

MCENTEGART M. G J clin. Path. 5. 275 (1952)

MCFARLAND, R. B.: New Engl. J Med. 259 62–65 (1958)

MACFARLANE, W M. AND JOHNSON, H. M.: Brit. J vener Dis. 34 101 (1958).

MACFIE, J W S. A System of Bacteriology in relation to Medicine, vol. 8, p. 145 (London 1931)

MCKIM, H. W MCCULLAGH, W M. H.: Brit. vet. J vol. 105 2 63 (1949)

MCVAY L. V; EVANS, L. A. AND SPRUNT D. H.: Surg Gynec. Obstet., vol. 93 2: 177 (1951).

MELEN, B. AND LINDROOS, B. Acta derm.-vener 32: 77 (1952)

MELICOW M. M. J Urol. 65. 288 (1951)

MEINENBERGERER, A. N Derm. Wschr 135. 105–107 (1957)

MEYENBURG, BURCKHARDT AND KARTAGENER: cit. HEUSSER.

MICHALZIK, K. Dtsch. med. Wschr 78. 307 (1953) Derm. Wschr 136. 999 (1957) Les infestations à Trichomonas, p. 227 (1957)

MIDANA, A. G ital. Derm. 81 301 (1940) G. ital. Derm. 85. 403 (1942).

MILANOVIĆ, A. cit. BERIĆ.

MILLER, J R. J amer med. Ass. 106. 316 (1936)

MILLER, M. W AND UHLE, C. A. W 3 new series, Int. Clin. 2. 183 (1939).

MINCK, R. Rev Immunol. (Paris) 19 86 (1955).

MIURA, R. Zbl. Bakt. 16. 67 (1894).

MOHR, H Z. Geburtsh. Gynäk. 115. 115 (1937)

MOLLARET P: Aux frontières de la microbiologie médicale, vol. 1 (Flammarion, Paris 1938)

MONACELLI, M. Minerva derm. 32 5 (1957)

MONTGOMERY M. M BARTON, E. M., POSKE, R. M. AND PILZ, C. G Clinics North America, p. 119 (1958).

MOORE, T Brit. J Urol. 11 233 (1939)

MORTON, H. AND ANDERSON, T F Amer J Syph. 26. 565 (1942)

MORTON, H. E.; SMITH, P F AND LEBERMAN, P R. Amer J Syph. 35. 14 (1951).

MORTON, R. S. AND READ, L. Brit. J vener Dis. 33 223 (1957)

MOULDER, M. K. J Urol. 56. 420 (1946)

MOUSTARDIER, G. Doc. biol. pract. 6. 47 (1952) – J Méd. Bordeaux 131 565–573 (1954)

MOUSTARDIER, G. BRISOU, J AND PERREY M. Ann. Inst. Pasteur 85. 515 (1953). Ann. Inst. Pasteur 85. 520 (1953) – Rev Immunol. (Paris) 17 339 (1953). Ann. Derm. Syph. 81 521 (1954)

MOUSTARDIER, G AND PERREY M. Ann. Inst. Pasteur 83. 829 (1952)

MUDD, S. POLEVITZKY K. AND ANDERSON, T F J Bact. 46. 15 (1943)

MÜLLER, L. Derm. Wschr 129 620 (1954)

MÜLLER, O Inaug Dissertation (Bonn 1956)

MÜLLER, U Acta derm.-vener 2 126 (1921)

MURPHY E. A.; HAHN, R. D. AND HAWKINS, H. L. J amer med. Ass. 167 1923–1928 (1958).

MURRAY R. S. OATES, J K. AND YOUNG, A. C. J Fac. Radiol. 9: 37 (1958).

NAKAMURA, S. Pharm. Bull. (Tôkyô) 3. 379 (1955)

NANKIVEL AND SUNDELL, C. E. Lancet ii 672 (1917)

NEGRONI, P Rev Inst. Bact. argent. Depto. Nac. Hig. 6. 608 (1935).

NICOL, C. S. Brit. J vener Dis. 34 192 (1958)

Nicol, C. S. and Edward, D. G. ff. Brit. J. vener Dis. 29 141 (1953).

Nicoletti, P H. Dermatologia 9. 14 (1958) – Derm. Wschr 139 850 (1959)

Nidecker, P H. J amer. med. Ass. 107: 12 (1936) – Urol. cutan. Rev 41 90 (1937)

Oates, J K. Brit. J vener Dis. 34 38–39 (1958). – Brit. J vener Dis. 34 250 (1958) Brit. J vener Dis. 35. in press (1959)

Oates, J K.; Whittington, M. J and Wilkinson, A. E.: in press (1959).

Oates, J K. and Young, A. C. Brit. med. J. i. 1013 (1959)

Ogryzlo, M. A. and Graham, W : J amer med. Ass. 144 1239–1243 (1950)

Oksala, A.: Amer J Ophthal. 44 217 221 (1957).

O'Shaughnessy E. J Parrino, P S. and White, J D.: J amer med. Ass. 160 540 (1956).

Otto, H. Allergie Asthma 1 304 (1955)

Palmer, R.; de Brux, J and Proust J Les infestations à Trichomonas, pp. 52 54 (1957)

Pasonen Ilmari Acta med. scand. suppl. 212, vol. 131 (1948).

Pastinszky I. Arch. Derm. Syph., Berlin 185. 188 (1941) – Orvostudományi Közlemények 4 41 546 (1943) Acta derm.-vener 24 43, 54 (1943). – Acta derm.-vener 27/5. 415–431 (1948) – Acta derm.-vener 27 415–431 (1947) – Sang 22. 202 210 (1951) – Allergie Asthma 4/1 44–54 (1958) – Honvédorvos 3. 68–75 (1951). – Honvédorvos 4 361 364 (1952). Debreceni Egyetemi Borklinika Emlékkönyve 116–123 (1946)

Pastinszky I. and David, G Bőrgyógy vener Szle. 3: 118–121 (1959)

Pastinszky I. and Varkos, J Z. Haut-GeschlKr 23/2: 54–57 (1957)

Patterson, S. W Brit. med. J ii. 416 (1917)

P ttyson, R. A. N Y med. J 37 41 (1937)

Pecherski, B. Sovet. Med. 3. 21 (1951)

Pelouze, P S. Med. Rec. (N Y) 100 412 (1921). Gonorrhea in the Male and Female, 3rd Ed., p. 311 (Saunders, Philadelphia 1939)

Pena De La, A. and E. Rev clin. esp. 2: 157 (1941).

Peppler, D. M.; Morton, H. E. and Feo, L. G J Bact. 73: 398–401 (1957)

Pérez, M. L. and Blanchard, O Tricomoniasis vaginal (El Ateneo, Buenos Aires 1944).

Perju, A. Les infestations à Trichomonas, pp. 70–75 (1957).

Perl, G.; Guttmacher, A. F and Raggazoni, H. Obstet. Gynec., N. Y 7 128 (1956).

Perret M. Thèse méd., p. 144 (Bordeaux 1953).

Petroschenko, B. F Sovet. Med. 3 21 (1951).

Piccinelli, G Les infestations à Trichomonas, pp. 336–342 (1957)

Piekarski, G. Lehrbuch der Parasitologie (Springer Berlin/Göttingen/Heidelberg 1954).

Pierangeli, W Rassec. Med. 2: 135 (1925).

Pinheiro-Sobrado, S. Ann. Inst. Pasteur 87 702 (1954)

Pisacane, C. and Coppolino, A. J trop. Med. Hyg. 41 332 (1938).

Plentl, A. A.; Gray M. J ; Neslen, E. D. and Dalali, S. J Amer J Obstet. Gynec. 71 116 (1956)

Pollak, H. J Derm. Wschr 96: 233 (1933)

Porokhov E. S. Urol. cutan. Rev 52: 72 (1948)

Popchristov P Sur l'étiologie et la pathogénie de l'urétrite non gonococcique, p. 47 (Sofia 1941) Les urétrites non-gonococcique, p. 226 (Edition Medicina et Fiskultura, Sofia 1955)

Popchristov P and Balabanov V Dtsch. GesundhWes. 1545. 84 (1956)

Popchristov P ; Balabanov V and Bogdanov I Savr. Med. 5. 11–23 (1956)

Popchristov P and Bogdanov I. XIth Int. Congr Dermat. Excerpta Med. Spec. ssoc, p. 63 (1957) Travaux de l'Inst. derm.-vener (Sofia) 5. 1 (1959).

POPCHRISTOV P BOGDANOV L AND BALABANOV V Ann. de Fac. Med. Sofia 28 535 (1948) – Ann. de Fac. Med. Sofia 29 157 (1949/50) – Ann. de Fac. Méd Sofia 29 175 (1949/50) – Ann. Fac. Méd. Sofia 29 178 (1949/50) Savr Med 6. 1 (1952).
POWELL, N B. AND E. B. Sth. med. J 47 841 (1954) – J Urol. 61 557 (1919).
POWELL, T O : Brit. med. J ii. 633 (1919)
POZO, A. S. : J Clin. Vina del Mar (1950)
PREBBLE, E. E. Brit. J vener Dis. 33. 43–46 (1957)
PREIS, K. AND FORRO, A. : Wien. klin. Wschr 41 235 (1928)
PRICE, I. N. O. : Brit. J vener Dis. 18 112 (1942).
Rapports et communications du Premier Congrès International d'Allergie Zürich 1951
RATTNER, H. : J amer med. Ass. 105. 1181 (1945)
REDEWILL, F H. J Urol. cutan. Rev 53. 609 (1949)
REICH, W J ; BUTTON, H. L. AND NECHTOW J : Surg Gynec. Obstet. 84 891 (1947).
REIDBLE, U S. AND CONOR, W H. Arch. Derm., Chicago 32: 196 (1935).
REYNOLDS, D F AND CROPKA, G W : J Fac. Radiol. 9 44 (1958)
RHODES, J J Urol. 38. 410 (1937)
RIBA, L. W J amer med. Ass. 96. 2100 (1931).
RIBA, L. W AND PERRY E. : J Urol. 22 563 (1929).
RIEZLER, H. Inaug. Diss. (Bonn 1956)
RIOS SAEZ, G. Tesis, Sevilla Actualid. méd. 33. 714 (1957).
RIOS SAEZ, G : Tesis Doctoral, Sevilla Actualid. méd. 33. 714 (1957)
ROBERT P Schweiz. med. Wschr 81 1075 (1951)
ROBINSON, H. M., J Clin. N Amer 5. 315 (1951).
ROBINSON, L. B. MCPHERSON, T AND WICHELHAUSEN, R. H. Antibiot. Chemother N Y 9 111 114 (1959).
ROCKL, H. ; NASEMANN, T AND STETTWIESER, L. N Y Hautarzt 5. 340 (1954)
RODECURT M. Zbl. Gynäk. 60 3023 (1936) – Zbl. Gynäk. 74 1056 (1952).
ROIRON-RATNER, V Les Infestations à Trichomonas, p. 244 (1957)
ROLAND, M. YEPROVSKY E. C. AND LINHART W Obstet. Gynec., N. Y 1 159 (1956).
ROMANUS, R. Acta med. scand. 145. Suppl. 280, 177 (1953) – Acta med. scand. 145: Suppl. 280, 162 et seq. (1953) Acta med. scand. 145. Suppl. 280, 178 et seq (1953).
ROMANUS, R. AND YDEN, S. «Pelvo-Spondylitis Ossificans» p. 72 (Munksgaard, Copenhagen 1955).
ROTH, R. B. Vener Dis. Inform. 25. 163 (1944).
ROWE, A. H. Clinical Allergy (Lea and Febiger Philadelphia 1937)
SAAVEDRA, J Urol. cutan. Rev 37 615 (1933)
SABRAZES, J ; BROUSTE, P AND BEAUDIMENT R. C. R. Soc. Biol 97 860 (1927).
SAEZ DE LA CALZADA, J Progr Clin. 42. 883 (1951)
SALAMAN, M. H Brit. J vener Dis. 22 47 (1946)
SALEN, E. Acta med. scand. 78: 197 (1932)
SALOMON, M. AND NEVEU, R. C. R. Soc. Biol. 80. 272 (1917).
SANCHEZ-BEAUJON, R. Rev oftal. venez. 1 41 (1955)
SARRE, H. J Munch. med. Wschr 96 515–518 (1951) Dtsch. med. Wschr 77 1158 (1952)
SARRE, H. ROTHER, K. AND HANSEN, K. Allergie 23 608–611 (Thieme Stuttgart 1957).
SATO AKIRA Jap. Z. Derm. 39 73 (1936)
SAUER, R. H. AND METZNER, W R. T J Urol. (Baltimore) 59 38 (1918)
SCANDURRA, S. Soc. Ital. Urol. 11 168 (1932)
SAVY P AND THIERS, R. KongrZbl. ges. inn. Med 80 164 (1935).
SCHERBER, G. Arzt-Zeier 35. ol. 5, p 627
SCHMIDT H. ; DORPH-PETERSON, I AND BENTZON, M. W Brit. J vener Dis. 33: 259–263 (1957).

Schnitzer, R. J; Richards, K. D and Leiwant B.: J Parasit. 36 343 (1950).
Schultheiss, E. V: Hippokrates (Stuttgart) 28 15 (1957)
Schultz, T L.; Reynolds, L. R. and Hamaker, H. J Calif. Med. 80: 380–383 (1954)
Schüppli, R. Praxis 39 697 (1950)
Sheldon, W H.; Heyman, A. and Evans, N. D. Amer J Syph. 36 77–81 (1952).
Sheldon, J M.; Lovell, R. G. and Mathews, K. P A manual of clinical allergy (Saunders, Philadelphia 1953).
Sheppard, M. C. Amer J Syph. 38: 113 (1954) – J Bact. 71 362 369 (1956) – J Bact. 71 362 (1957) – J Bact. 73 162 (1957) – J Bact. 75 351 355 (1958) Research project communication (1959)
Siboulet A. Brit. J vener Dis. 31 235 (1955) J Urol. 67 74 (1955). – Gynéc. prat. 8 287 (1957).
Siebert W Münch. med. Wschr 57 1279 (1910)
Silva-Inzunza, E. Thesis (Chile 1918).
Silva-Inzunza, E. and Coutts, W E. Bol. Ofic. sanit. panamer 35 178 (1953) Bol. chil. Parasit. 9 26 (1954)
Silva-Inzunza, E. and Olmedo, R. Rev del Serv Nac. de Salud. Stgo 2: 111 (1957).
Silva-Inzunza, E.; Coutts, W E. and W R. J trop. Med. Hyg. 57 292 (1954)
Simic, C. and Petrovic, Z. Gl. srpske Akad. Nauka, Od. med. Nauka 5 83 (1952).
Simon, C. and Mollinedo, R. Presse méd. 49 464 (1941)
Simpson, W G Rosenblum, B. T; Woods, C. E. and Scarmer, E. L. J vener Dis. Inform. 32 116 (1951)
Slavtchev S. Savr Med. 9 3–42 (1954)
Smith, J F Urol. cutan. Rev 37 615 (1933)
Smith, W E. J Bact. 43 83 (1942)
Sokolskij, S. L. Elmanovic, E. G. and Tulchinskij M. W ck. Zbl. Haut-GeschlKr 65 316 (1940)
Sorel, C. J Urol. méd. chir 58 109 (1952). Presse méd. 62 602 (1954) – WHO/VDT Druckschrift No. 124 (1954) – Les urétrites non gonococciques 16 (1957)
Spitzer, A. and Gomar, Al. Trichomoniaza genitală (Med. Bucarest 1956)
Stanworth, A. and Sharp J Ann. rheum. Dis. 15 140 (1956)
Stein, J and Cope, E. Amer J Obstet. Gynec. 25 819 (1933).
Steiner-Wourlisch Klin. Wschr 9 205 (1930)
Stoddard, J L. Brit. med J ii. 416 (1917).
Strain, R. E. J Urol. 54 483 (1945)
Stroja, E. et al. Obstet. Ginec. 2: 118 (1936)
Stuhler, L. G. Proc. Mayo Clin. 8 221 (1933)
Sylvestre, L. and Ethier, J Un. méd. Can. 86: 659 (1957).
Symonds, G. P Lancet ii. 769 (1917)
Syverton, J T and Berry G. P J exp. Med. 86 145 (1947).
Tagakashi-Kogo J Derm. Syph. Urol. 36 108 (1934)
Tade, S. J Essentials of clinical allergy (Williams and Wilkins, Baltimore 1945)
Temarow B. A. Vestn. Vener Derm. 5 49 (1956)
Terranova, T Minerva derm., p. 154 (1957).
Thiery M. Les infestations à Trichomonas, p. 370 (1957). Bull. Soc. Obstét. Gynéc. Paris, 28ème année 4 223 (1956)
Thomas, H. H. Amer Practit. 8: 1399 (1957).
Thomas, J W and Wickwire, V P Ann. Allergy 2: 396 (1944).
Thompson, G. J and Albers, D. D. J Urol. 69: 530 (1953)
Thygeson, P and Mengert W F Arch. Ophthal., Chicago 15: 377 (1936).
Thygeson, P and Stone, W J Arch. Ophthal., Chicago 27 91 (1942).
Touraine, A. and Vialatte Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 43: 284 (1936).
Trussell, R. E. Trichomonas vaginalis and Trichomoniasis (Thomas, Springfield 1947).

Trussell, R. E. and Plass, E. D: Amer J Obstet. Gynec. 40: 883 (1940).
Tufts, L. Clinical Allergy (Saunders 1937)
Tulasne, R.: Rev Immunol. 15. 223 (1951)
Tulasne, R. and Brisou, J Ann. Inst. Pasteur 88. 237 (1955).
Tulasne, R. and Lavillaureix, J C. R. Soc. Biol. 148. 2080 (1954)
Turner, T B. and Hollander, D H. Amer J Syph. 38. 271 287 (1954).
Turteltaub, R. Thesis (Chile 1954)
Urbach, E. and Gottlieb, P M. Allergy (Grune and Stratton, New York 1943).
Vargas-Salazar, R.: Rev Soc. chil. Urol. 1: 96 (1937) – Arch. Soc. Cir Hosp. H. 346 (1944)
Vargas-Salazar, R. and Olmedo, R.: Rev Serv Nac. Salud. Stgo. 2: 123 (1957)
Vaughan, W T and Black, J H. Practice of Allergy 3rd. Ed. (Mosby St. Louis Mo.)
Vaughan, T Warren and Hawke, E. K. J Allergy 2: 125 (1931)
Vazquez-Colet and Turanquit J Philippine Med. Ass. 16. 231 (1936)
Vermeyr, H. Kanda, D Ann. Soc. belge Méd. trop. 38: 231 (1958)
Vigouroux, J and Hardouin, G.: Bull. Soc. franç Microbiol. 91 912–927 (1956).
Visser, J W Med. J Rec. 130: 214 (1929).
Vogl, A. Wien. klin. Wschr l. 756 (1935)
Vondra, A. and Steller Magyar Urologia iii. I (1940).
Wagner, O and Hess, E. Zbl. Bakt. 135. 310 (1935). Zbl. Bakt. 138. 273 (1937).
Wagner, R. M. Morse, W H. and Kuehn, D M.: Amer J publ. Hlth 43: 853 (1953).
Wahlin O S. Acta derm.-vener 15. 243 (1934) Svensk. Tidn. 613 (1935)
Walthard, H. Z. urol. Chir Gynäk. 15. 263 (1924)
Watson, J M.: Trop. Dis. Bull. 18. 337 (1947)
Weichardt Pro Med. (Mainz) 19: 4 (1950)
Weindelberger, J Arch. Derm. Syph., Berlin 174 583 (1937)
Weiler, P Z. Hyg. InfektKr 121 27 (1938)
Weinberger, H J and Bauer, W Clin. N. Amer 3. 587 (1955)
Weissenbach, R. J Martineau, J and Fournier, M. Bull. Soc. franç. (1935). Derm. Syph. 41 765 (1934)
Wenyon, C. M. Protozoology (Wood 1926)
Westphal, C. Dtsch. Arch. klin. Med. 173. 104 (1932)
Whittington, M. J J Obstet. Gynaec. brit. Emp. 58. 398, 614 (1951) Brit. J vener Dis. 33. 80 (1951) Les Infestations à Trichomonas, p. 79 (1957)
Wilde, H. Zbl. Haut-Geschlkr 10 12, 497 (1951)
Wile, U J and Kearney E. B. J amer med. Ass. 122: 187 (1943)
Wile, U J; Picard, R. G. and Kearney E. B. J amer med. Ass. 119: 880 (1942).
Wilkinson, A. E. and Whittington, M. J Personal Communication to Dr A. J King, (1959)
Willcox, R. R. Lancet ii. 864 (1954). Brit. med. J I 13 (1954). Brit. J vener Dis. 31 89 (1955) Brit. J vener Dis. 31 186 (1955) Brit. J vener Dis. 32: 115 (1956) – Brit. J vener Dis. 32. 246 (1956). Acta derm.-vener 37 327 (1957). Brit. J vener Dis. 33. 181 (1957) Brit. J med. Practice 12. 479 (1958)
Willcox, R. R.; Howard, E. M. and Findlay G M. Amer J Syph. 38. 216 (1954). Brit. J vener Dis. 30 31 (1954).
Williams, S. Med. J Austr. I 693 (1946).
Wilson, G. H. J Path. Bact. 33. 957 (1930).
Wilson, M. G and Lisbschutz, R. J amer med. Ass. 126. 477 (1944).
Woods, A. C. Amer J Syph. 35. 88–89 (1951).
Zweier, H. K. Z. Geburtsh. Frauenheilk. 3. 188 (1941)

Part Three	Troisième partie	Dritter Teil
CHAPTER I	CHAPITRE I	KAPITEL I
Main Lecture	Conférence magistrale	Hauptreferat

Chappaz, G.: Étiologie de la trichomonase féminine. Proc. 1st Cont. Symp. Montreal 1959
Gynaecologia 149 (Suppl.) 1–47 (1960)

Étiologie de la trichomonase féminine

Etiology of Female Trichomoniasis

Ätiologie der weiblichen T[illegible]

G. CHAPPAZ*, Reims, France

Introduction

C'est avec, chaque fois, une crainte légitime que nous abordons la rédaction d'un rapport sur la Trichomonase. Cette affection trouve, de plus en plus, le rang qu'elle méritait depuis longtemps dans les préoccupations des gynécologues. C'est un événement heureux pour la santé des femmes de tous les pays!

Nous essaierons de démontrer dans ce rapport, combien le concours des urologues est indispensable pour codifier et surtout pour exécuter un traitement complet, logique, de la Trichomonase féminine. Si la Trichomonase est, comme on doit l'affirmer maintenant, un *syndrome uro-génital*, il serait paradoxal que nos collègues urologues se tinssent encore à l'écart. On doit donc féliciter, sans réserves, les organisateurs d'un Symposium sur «les urétrites non-gonococciques *et* la Trichomonase humaine». Le titre affirme, d'emblée, la nécessité de joindre les deux disciplines pour un travail commun et, très certainement, pour un résultat fécond.

Il semble donc que nous soyons ici devant un éminent auditoire très averti, et qu'en particulier le point essentiel: la démonstration de la Trichomonase urinaire, en soit facilitée. Mais nous n'avons pourtant pas la prétention d'avoir résolu le fameux «Fluorproblem» bien posé par HESS en 1935.

Des bonds considérables ont été réalisées en très peu de temps: ces cinq dernières années ont apporté plus d'acquisitions que les 118 années qui ont suivi la découverte du flagellé par DONNÉ.

Des inconnues, des imprécisions, subsistent pourtant dans le

* Professeur à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims.

domaine de l étiologie et de la pathogénie elles se répercutent obligatoirement dans le domaine de la thérapeutique, et mon excellent ami Feo reconnaîtra, sans aucun doute, que le *Trichomonas* se joue bien souvent encore *par sa récidive* des théories les plus ingénieuses comme des remèdes les plus réputés.

Si notre travail présent contribue quelque peu à éclaircir le débat, nous en serons très honorés. Il nous faut pour cela

– bannir définitivement quelques erreurs

– mettre en évidence ce qui a été bien établi par la statistique, l observation impartiale et l expérimentation confirmées d'auteurs très qualifiés

– puis énoncer aussi clairement que possible quelques questions non résolues.

Avions-nous raison de manifester quelques craintes au départ?

Documentation

Pour la rédaction d un rapport d actualité, il n est pas question de se référer à des travaux antérieurs à 1950 autrement que pour étudier l évolution des théories anciennes. Ce n est pas mépriser pour autant le travail considérable accompli par de véritables pionniers, qui avaient en plus le grand mérite d œuvrer sur une tâche ingrate, à laquelle très peu de spécialistes prêtaient attention. Pour les gynécologues, on voulait bien admettre le fait que certains chercheurs décelaient le *Trichomonas vaginalis* dans le vagin d un certain nombre de femmes, mais le flagellé était accepté comme un hôte dont la pré sence fortuite ne s'accompagnait pas, cliniquement, d'un syndrome pathologique spécifique. Tout était masqué par la gonococcie fréquente, les leucorrhées des infections du post abortum et du post partum. Quand les premiers auteurs ont voulu préciser, et la fréquence, et le rôle pathogène de *T Vaginalis* ils se heurtèrent à une incrédulité générale qui, cependant, ne les décourageait pas. Hoehne en 1916, a publié son travail princeps sous le titre «*Le Trichomonas vaginalis agent pathogène d'une vaginite purulente typique et fréquente*» dans lequel il écrivait «*Tout médecin pratiquant un peu la gynécologie est frappé de l'existence de catarrhes vaginaux et de vaginites extrêmement rebelles dans lesquelles on n'obtient guère de succès thérapeutiques durables qui sont très pénibles pour les malades et mettent la patience des médecins à rude épreuve*»

Rendons l'hommage qui est dû à ceux qui avaient situé d emblée l importance de la Trichomonase, parmi lesquels il faut citer Noaven,

Kissling Allen, Hesseltine, J B de Lee, Lynch, Hegner, Hartwell, Schmid et Kalnikker, Rodecurt Bland au Congrès de Philadelphie en 1932, etc.

Tous ces travaux n étaient pas suffisamment présentés dans des ensembles. La guerre survint, rendant, comme dans d autres disciplines, la documentation parfois impossible et tout effort de synthèse vain.

Dans une deuxième phase de documentation, qui se situe dès la fin de la deuxième guerre mondiale, des ouvrages paraissent et sont diffusés dans tous les pays de monde

1944 Perez et Blanchard à Buenos-Aires
1947 Ray E. Trussell, aux U.S.A.
1951 G Chappaz et X. Chatellier, en France
1951 Harkness, en Angleterre
1953 G B Candiani, en Italie.

L ère des antibiotiques ouvrait de nouvelles voies aux chercheurs possibilité d obtenir des cultures pures et inoculations expérimentales affirmant le pouvoir pathogène du flagellé isolé – mise en évidence, après le recul des infections bactériennes, de la persistance fréquente de la pathologie du vagin, due au protozoaire et par ailleurs aux mycoses

Nous sommes alors entrés dans la troisième phase de l évolution historique de notre étude. Tous les ouvrages ont appelé l'attention des cliniciens et des chercheurs de tous les pays.

C'est l époque où les confrontations ont lieu, au cours des *Symposiums*

Une réunion assemblait, du 21 au 24 septembre 1954 un certain nombre de spécialistes à Monaco, sous le titre «*Symposium sur les Urétrites non-gonococciques*» C'est notre ami Durel qui en prit l'initiative, sous l enseigne de l'Union Internationale contre le Péril Vénérien et les Tréponématoses. Paradoxe étrange, c'étaient les vénérologues et les urologues qui ouvraient les débats. Paradoxe et même gageure qui ne s expliquent que par la clairvoyance, l érudition et l'incessante activité de Durel, lequel a certainement un don de prévision qui lui faisait concevoir l'intérêt qu il y avait à inscrire aussi la Trichomonase à l ordre du jour Parmi d autres, étaient présents

S. Ambrose, de Atlanta (U.S.A.)
H. Bauer, d'Erlangen

A. H. Harkness, de Londres
S R. M. Bushby de Londres
A. Midana, de Turin
Tulasne, de Strasbourg
R. R. Willcox, de Londres.

Les rapports principaux étaient présentés par Sorel, Durel et Siboulet et l apôtre H. Bauer qui parait avoir consacré sa vie à occire le flagellé, et qui écrit toujours des travaux aussi considérables que documentés. Les rapports et discussions ont été édités par Masson, en 1957 «Les Urétrites non-gonococciques» Cet ouvrage important consacrait, après le livre d Harkness, la fréquence et l'importance de la Trichomonase urinaire masculine. Mais il semble qu'il n ait pas été beaucoup lu par les urologues, encore moins par les gynécologues. Il venait sans doute avant son heure.

Sur l initiative du Dr Félix Marti Ibanez, président de M. D Publications à New York, plusieurs spécialistes étaient invités, en 1955 à asembler leurs résultats personnels récemment acquis, dans un Symposium sans réunion, mais édité par Herbert Kupperman MD de la New York University College of Medicine.

Sept rapports étaient publiés sous les signatures de

G N. Papanicolaou and Wanda Wolinska,
W Filler, W Barfield J Draper,
A. Kupperberg, Sophia Kleegman J Iger and H. Kupperman

Ils apportaient des notions très nouvelles et ils ont peut être eu le mérite de déclencher aux U S.A. un grand nombre de publications, d'une très haute valeur, dont les auteurs, à signaler parmi tant d'autres, étaient

C. Cuckler, Gisella Perl, G Rogers J Lynch
A. Plenti Kean Feo, Lee Buxton

Enfin, sur notre initiative, mais après la suggestion très généreuse de nos amis Dyroff Michalzik, et de H. Bauer, toujours à l avant garde (de l'Ecole d'Erlangen), nous avons organisé, à Reims, du 28 au 30 mai 1957 le premier *Symposium International sur les Infestations à Trichomonas* Ce n est pas manquer de modestie pour celui qui en fut le Rapporteur Général que d affirmer que ce fut un très grand succès, dépassant tous les espoirs. C'est simplement souligner le fait que, dans tous les pays du monde, des chercheurs avaient réalisé des travaux

d une immense portée, qu'il était grand temps de coordonner leurs résultats et que tous attendaient l'heure de s y prêter C'est la Société Française de Gynécologie qui avait accepté de placer ces Assises sous son haut patronage, marquant enfin une date pour les gynécologues jusqu alors devancés par les urologues et les vénéréologues. La Trichomonase intéresse plusieurs disciplines et sans doute notre idée la plus féconde fut-elle de faire appel à la fois à ceux qui avaient publié, et qui pouvaient être des gynécologues, des urologues des vénéréologues, des parasitologues, des biologistes, des vétérinaires, des gastro-entérologues. 75 rapports furent présentés, répartis de telle façon que tous les chapitres furent également traités. Le plan était ainsi rédigé

Généralités	2 rapports
Fréquence de la Trichomonase humaine	3 rapports
Aspect de la Trichomonase chez la femme	16 rapports
Trichomonase chez l'homme	4 rapports
La Trichomonase est-elle une maladie vénérienne ?	7 rapports
Pathogénie	8 rapports
Immunologie dans la Trichomonase humaine	1 rapport
Épidémiologie	3 rapports
Trichomonase du tube digestif	1 rapport
Caractères d'identification du Trichomonas de Donné	8 rapports
Formes de résistance du Trichomonas	5 rapports
Pathologie comparée	4 rapports
Prophylaxie et thérapeutique	13 rapports

400 spécialistes de la question se livrèrent avec passion à un travail continu. 21 nations étaient représentées (certains s étaient déplacés de fort loin, tels Magara, Senda, Mme Mikami (Japon), Feo, Kupferberg, Pincus, Schmid (U.S.A.), Kostic, Simic (Yougoslavie), Vago, Popescu (Roumanie), Mme Husslein (Autriche) Jirovec, Kucera (Tchécoslovaquie) Oscar Blanchard (Argentine), Holtz (Suède), Bredland (Norvège), Bedoya (Espagne), Keutel (Allemagne Orientale) Cardia (Portugal), de Andrade (Brésil), Bunster (Chili)

Mais tous nos voisins anglais, allemands, italiens, suisses, belges et luxembourgeois joignaient leur compétence à ceux de très nombreux français. La Champagne stimulait les efforts de chacun. Et nous pensons, avec beaucoup d autres, que le Trichomonas fut, dès ce jour très menacé.

Le volume des Rapports a été édité dans un ouvrage fort bien présenté, de 380 pages, par Masson, Editeur, 120 Bld St-Germain Paris, sous le titre Les Infestations à Trichomonas et nous renvoyons nos Collègues à son texte copieux et précis. Tout le principal

de notre sujet y est développé par les auteurs les plus éminents. C'est là encore que nous puisons l essentiel de notre documentation.

Cependant, dès la fin de ce Symposium, un Groupement International d'Etudes de la Trichomonase humaine (GIETH) était créé. Nous laissons l'avantage à M. DUREL, son Président, de vous dire son but et ses moyens. En qualité de Secrétaire Général, nous recevons quantité de publications nouvelles sur place, en Tchécoslovaquie, au Japon, nous avons aussi recueilli des informations inédites. Nous pouvons espérer que les sources de cette documentation que nous venons d exposer nous permettront de faire le point sur certains chapitres, d insister sur des résultats nouveaux concernant l'étiologie de la Trichomonase féminine, mais nous savons bien, d'avance, que nous aurons ici comme ailleurs, bien plus l occasion de recueillir le fruit de votre expérience à tous, que de vous instruire. Ainsi, les travaux de Montréal vont s inscrire dans les documents les plus récents pour servir à d autres. C'est ce que nous souhaitons.

PREMIÈRE PARTIE

L ÉPIDÉMIOLOGIE

La *Fréquence* de la Trichomonase génitale humaine n a pas été d emblée reconnue dans tous les pays. Les premiers auteurs pensaient volontiers que cette parasitose sévissait différemment selon

1 les pays
2 les saisons
3 les races
4 les milieux sociaux.

I Répartition géographique

Sans prétendre rapporter des statistiques nombreuses, nous présentons ici 3 tableaux, qui peuvent donner une indication sur le fait de la répartition mondiale de la trichomonase avant 1955 Depuis cette notion n a fait que s affirmer, de telle sorte qu elle a même perdu de l intérêt. Tous les pays paraissent également touchés, et ceux qui se décident à détecter systématiquement le *Trichomonas vaginalis* le trouvent avec une fréquence qui ne dépend plus que de la valeur de leur technique.

Tableau I

Femmes non-gravides

U.S.A.	Andrews	20 %
	Andrews	20 %
	Buxton	31 %
	Peterson	24,6 %
	Stein et Cope	10 %
	Potter	18,4 %
	Hegner	50 %
Italie	Angelucci	17 %
	Bianchi	21 %
	Pirot	25 %
	Fernando Luis	40 %
	Dessiari	44 %
France	Burgier	53 %
	Trompe	32,6 %
	Riff	20 %
Suisse	Kessling	32 %
	Kessling	6,6 %
Canada	Hart	20 %
U.R.S.S.	Ponoschina	29 %
Allemagne	Hoehne	28 %
	Rodecurt	88 %
	Haussmann	40 %
	Mohr	62 %
	Schmid et Kamniker	69 %
	Wille	40 %
	Reuling	18,4 %
	Trapgott	50 %
	Ying W	34,9 %
Argentine	Manuel Luis, Perez et Blanchard	35,5 %
	Varela Zequeira	11,4 %
Angleterre	Nicol	49,6 %
	Collis et Karnaky	37 04 %
Tchécoslovaquie	Kucera et Kral	48,9 %
	Jirovec	32,2 %
Japon	Fukushima	15 %
Hongrie	Makara et Rechnitz	15,4 %
Pologne	Goldberger	4 %

Uniquement chez les leucorrhéiques. Sur 1712 mal. vénérologie (Vancouver).

Ces statistiques font bien apparaître que la Trichomonase humaine a été signalée dans tous les pays où des auteurs l'ont recherchée, en Extrême-Orient comme en Europe, comme dans le nouveau continent.

Dans son remarquable ouvrage, en 1947 Trussel citait dans le chapitre sur la fréquence, 45 auteurs et des résultats moyens qui

Tableau II

Chez la femme gravide

U.S.A.	Bland et Rakoff	91 %
	Bland, Goldstein et Wenrich	23,6 %
	Potter	17 %
	Tucker, Trussell et Plass	24 %
	Liston et Cruickshank	37,5 %
	Andrews	38,4 %
	Trussell, Wilson, Longwell et Laughlin	27,5 %
	Brook et Bland	23,6 %
Allemagne	Hausmann	37 %
	Hoehne	34 %
	Seitz	30 %
	Lies	19 %
	Traugott	21 %
	Graubert	25 %
	Bernstine	10,56 %
France	Brumpt	10 %
Italie	Rolleri	34,5 %
Chili	Correa Mendoza	30 %
	Liddo	12,5 %
Roumanie	Szenics	44 %
Tchécoslovaquie	Jirovec	42,7 %
Japon	Fukushima	33,8 %

Tableau III

Cas publiés de Trichomonase masculine d'après H. Buer

Répartition géographique de cas publiés

Europe Centrale	361	Europe du Sud	48	Europe de l'Est	1138
Danemark	3	Italie	44	C.S.R.	183
Allemagne	351	Espagne	4	Pologne	64
Autriche	6	Europe de l'Ouest	345	U.R.S.S.	836
Suisse	1	France	128	Hongrie	17
Europe du Nord	6	Grand-Bretagne	217	Roumanie	2
Finlande	4			Yougoslavie	34
Suède	2				

A.	Europe	1898 cas
B.	Amérique du Nord	864 cas
C.	Amérique Centrale	270 cas
D	Amérique du Sud	1877 cas
E.	Afrique	38 cas
F	Asie	16 cas
G	Australie	1 cas
	Total.	4964 cas publiés

s'inscrivaient entre 8 6% chez les Japonaises et 53 6% chez les françaises il situait la moyenne en U S.A. entre 20 et 25%, ce qui représentait en son pays environ 10 millions de femmes infestées.

Nous pensons que tous ces nombreux résultats, pour la première fois confrontés par TRUSSEL, permettaient déjà d'affirmer l universalité du flagellé. Impossible de baptiser cette nouvelle maladie en plaçant son foyer initial dans telle ou telle nation. L esprit taquin des peuples n avait pas l occasion de l appeler le «mal français» ou le «mal allemand» sans être partial.

Il convient aussi d'accepter tous ces résultats avec les réserves suivantes

1re réserve La qualité du matériel féminin systématiquement examiné n a pas toujours été précisée par les auteurs. Certains n ont recherché le flagellé que chez les femmes présentant une leucorrhée accusée. D'autres, l ont recherché systématiquement chez les femmes se présentant pour un motif quelconque à la consultation de gyné cologie, même sans leucorrhée. Certains ont pratiqué la détection sur un lot de femmes enceintes systématiquement et pour le seul intérêt scientifique. Enfin, quelques-uns ont même recherché le *T vaginalis* chez des femmes prises au hasard de la population hospitalière, estudiantine, ouvrière, etc. parmi lesquelles celles qui étaient indemnes de tous symptômes cliniques génitaux étaient mêlées aux autres. Voilà pourquoi, dans un même pays, en Tchécoslovaquie, PETER notait en 1945 1 93 % (il s'agissait de 155 étudiantes saines et presque toutes vierges), alors que KUCERA ET KRAL, en 1944 annonçaient 48,9% (il s agissait de 350 femmes venant consulter pour leucorrhées). Ces deux savants précisaient bien ce qu étaient les femmes examinées. Malheureusement, tous les résultats consignés dans les tableaux I et II n ont pas été accompagnés de renseignements suffisants concernant la population examinée par les auteurs. Ce fait pourrait nous conduire imprudemment à conclure que les femmes d un pays désigné sont infestées très largement, quand les chercheurs n ont pas précisé que leur statistique ne s adresse qu à des malades se plaignant de leucorrhée Inversement, sur la carte de répartition géographique de la Trichomonase, il ne faudrait pas laisser en blanc un pays dont les signataires des publications auraient examiné des collectivités de femmes n ayant à se plaindre d aucun désagrément génital, et vierges.

Cette remarque a déjà été faite spontanément par les auteurs les plus récents, car on recueille maintenant des travaux de plus en plus

précis. Citons, comme exemple, l enquête de la *Yale University School of Medicine* dont les résultats ont été rapportés au 6e Congrès des Obstétriciens et Gynécologues de Los Angelès, le 21 avril 1958, par C. LEE BUXTON David WEINMAN et Carl JOHNSON sous le titre «*Epidemiology of Trichomonas Vaginalis Vaginitis*» Ces travaux peuvent être résumés comme il suit

Groupes examinés systématiquement dans un milieu social normal

1 *Employées d'une Cie d'Assurances de 29 à 69 ans*

Sur 465 femmes examinées	Fréquence de trichomonase
²/₃ sont mariées	6,3%
¹/ sont célibataires	1 4%

2 *Examens systématiques des femmes de clientèle privée de la Yale Medical School*

575 femmes, de 16 à 70 ans.
80% sont mariées.
Résultat sur l ensemble 6 9%.

Mais, les auteurs reconnaissent que certaines de ces femmes avaient consulté pour leucorrhée.

3 *Femmes isolées dans des établissements*

Il s agit de 715 pensionnaires d'Instituts de Psychothérapie, de 16 à 89 ans

411 étaient isolées depuis 5 ans au maximum.
304 étaient isolées depuis moins de 5 ans.
Résultats d'ensemble 15%.

4 221 prisonnières, depuis 6 semaines à plusieurs années, issues d un milieu social très bas, et souvent prostituées.

Résultats d'ensemble 70%.

5 *Personnel subalterne d'un Collège de Filles*

157 femmes âgées de 20 à 22 ans
dont 10 seulement mariées.
Résultat néant.

Si nous présentons ce travail, dont il convient de féliciter les auteurs c'est à la fois pour souligner un progrès, et regretter cepen-

dant que la sélection n ait pas été publiée avec des groupages plus étroits encore, qui auraient apporté une aide considérable aux recherches de pathogénie. Pourquoi ne pas avoir sous-groupé les femmes de 1 2° 3 et surtout 5

en vierges et non vierges?

les femmes de 1 2° 3 4

en moins de 55 ans et plus de 55 ans?

les femmes de 2°

en ayant consulté pour leucorrhée

et examinées par routine?

les femmes de 3 et 4

par exemple en isolées depuis moins de 3 mois

moins d'un an

moins de 5 ans

les femmes de 4 en prostituées et non-prostituées?

Nous verrons, plus loin, combien nous pourrons progresser dans les recherches sur la contamination sexuelle, la durée de la maladie, quand nous pourrons compulser des statistiques plus systématisées.

Pour conclure sur cette première réserve, votre Rapporteur se permet d'insister pour qu à l'avenir, toutes les statistiques soient résumées sur des tableaux comparables entre eux, et dont les titres pourraient être

- *femmes examinées au hasard dans une collectivité, non-vierges,* et en âge d activité génitale,
- femmes se plaignant de leucorrhée,
- femmes gravides examinées toutes systématiquement,
- femmes gravides se plaignant de leucorrhée.

Pour des spéculations plus précises, les recherches pourraient, en outre, être consignées dans d autres tableaux, tels que

- fillettes, de la naissance à un mois (contamination au passage)
- fillettes, avant les premiers symptômes de prépuberté,
- femmes vierges,
- femmes, après castration chirurgicale,
- femmes, après deuxième période de ménopause,
- femmes, atteintes de cancers du col,
- prostituées etc...

Cette sorte de standardisation introduirait de la clarté dans les notions d'épidémiologie; elle apporterait aussi de grandes facilités dans l'étude de la pathogénie.

Telle sera notre première proposition à discuter lors de ce symposium.

2e réserve. Tous les auteurs n'ont pas employé les mêmes méthodes de détection. L'expérience apprend, de plus en plus, que plus la méthode est rigoureuse, plus le pourcentage de résultats positifs augmente. Cette remarque est d'une importance capitale en matière de Trichomonase urinaire car le flagellé prend des formes différentes, perd souvent ses flagelles et sa mobilité, mais elle est loin d'être négligeable quand il s'agit de découvrir le *Trichomonas* dans le vagin. La recherche à l'état frais est la plus commode, la moins onéreuse et la plus rapide; elle suffit, dans la grande majorité des cas. Pourtant, quand l'examen direct montre, sur le champ du microscope, des éléments douteux, il est indispensable de compléter par la coloration (May Grünwald Giemsa modifié, par exemple) et même par la culture. Nous tenons personnellement pour discutables les statistiques qui sont construites sur le seul examen des frottis colorés en vue de la détection colpo-cytologique du cancer: colorations de Papanicolaou ou autres. Le flagellé est parfois si déformé qu'il peut passer inaperçu; il est même parfois lysé.

Il est indispensable aussi de s'assurer que la femme examinée n'a pas pratiqué, les jours précédents, parfois même peu avant la consultation, une irrigation vaginale avec une solution antiseptique.

Le seul fait d'avoir savonné copieusement les parties génitales avant de se présenter devant le médecin peut entacher d'erreur l'examen à l'état frais, car la femme a toujours soin de nettoyer plus ou moins son vagin en pratiquant cette ablution. Comme nous notons systématiquement le pH vaginal avant notre prélèvement, nous sommes avertis dans ce cas par son élévation tout-à-fait inhabituelle, au-dessus de 7.

Les prostituées se lavent constamment le vagin, et les auteurs qui se sont occupés d'elles ont quelquefois apporté, pour cette raison, des résultats qui ne correspondent pas à la réalité.

En résumé, nous souhaitons que les statistiques concernant la fréquence de la Trichomonase chez telle ou telle catégorie de femmes soient accompagnées de commentaires des auteurs sur la technique de détection employée.

Telle sera notre deuxième proposition à discuter lors de ce symposium

II Fréquence selon les saisons

Les premiers auteurs allemands craignaient que la région rhénane ne fut victime d épidémiologie spéciale dont ils recherchaient l origine dans la pratique des bains de rivière, et ils pensaient du reste avoir décelé des formes du parasite dans les eaux du Rhin. A l appui de leur théorie, ils invoquaient le fait de la plus grande fréquence pendant les mois des baignades (HESS, RODECURT). Manuel PEREZ ET BLANCHARD (Symp Reims, p. 17) conviennent de l'imprécision des résultats, car à leur connaissance, aucune statistique suivie pendant des années n a été publiée.

Nous partageons cet avis prudent. Nous ne connaissons pas souvent le début de l'infestation, et quand nous la détectons, la femme est parfois contaminée depuis des années. Comment savoir si ce fut en hiver ou en été?

III Fréquence selon les races

DOS SANTOS ET ZAGURY ont trouvé le T V dans
- 29,9% des cas chez la femme blanche,
- 54 86% chez la métisse,
- 27,27% chez la négresse.

KARNAKY signale
- 24% chez la femme blanche,
- 46,3% chez la femme de couleur

Rappelons que FEO trouvait, en examinant le sédiment urinaire des hommes

16 64% chez les noirs – 12,04% chez les blancs

et ROTH en examinant au hasard des hommes
- 4% chez les blancs,
- 27 4 chez les noirs.

Ces quelques travaux, parmi d'autres, paraissent prouver la plus grande fréquence dans la race noire. Mais avec BAUER (Symp. Monaco) nous pensons que ce sont les raisons sociales avec les manquements à l'hygiène qui sont la cause de cette différence. A Bangkok, très récemment, notre distingué Collègue Charanpat

Israngkun nous disait que sa population hospitalière de l'Hôpital Chulalongkorn, par hygiène défectueuse, était infestée vraisemblablement en totalité.

IV Fréquence selon les milieux sociaux

Kamil KUCERA a relevé les résultats suivants, de différents auteurs

Femmes socialement misérables

Auteurs	Année	Pays	Catégorie	Nombre exact	
CROWN	1933	U.S.A.		100	50
BURTON ET SHELANSKI	1937	U.S.A.		106	48,1
ANDREWS	1938	U.S.A.			50
KARNAKY	1940	U S.A.			46,3
CORBIT MC ELROY ET CLARK	1941	U.S.A.		1883	47 7
FEO	1953	U.S.A.		500	43,6
LAMBILLON, KANGI ET PIERPERTS	1954	Congo belge	Afric. de Léopoldville		37 7
			idem gravides		46,3
			Afric. de Ipa (Kamd)	1340	31,3
			Afric. de Ruanda		44
			idem gravides		54

Cependant, PEREZ ET BLANCHARD signalent une cause d'erreur au cours des investigations. Il faut convenir que la femme, dans les milieux évolués, s'inquiète facilement de ses désagréments génitaux et consulte plus rapidement un spécialiste, alors que les statistiques des clientèles privées ne sont pas souvent établies. Enfin, les pratiques anticonceptionnelles plus utilisées dans les milieux économiquement favorisés ont une incidence heureuse contre la contamination mais l un d eux, parmi la clientèle aisée de son cabinet, a découvert 32% d'infestations chez 500 femmes.

Il semble donc qu on puisse avancer que la misère sociale n'augmente la fréquence de la Trichomonase féminine que parce que la prophylaxie et la thérapeutique ne sont pas organisées collectivement chez les pauvres alors qu elles préservent les femmes aisées, individuellement.

DEUXIÈME PARTIE

LA CONTAMINATION

Trois possibilités seront examinées

1 l'auto-contamination, d'origine digestive
2° la contamination extra-sexuelle
3 la contamination par les rapports sexuels.

1 Auto-contamination d'origine digestive

Le débat initial doit porter sur la possibilité pour la femme d'une auto-contamination d'origine digestive. Nous savons que la bouche et l'intestin peuvent être habités par des *Trichomonas* *T tenax* syn. *T elongata* d'une part, et *T intestinalis* syn. *T hominis* d'autre part.

Ces parasites peuvent-ils s'implanter dans le vagin et provoquer une infestation génitale pour leur propre compte ? Sont-ce des flagellés identiques au *T vaginalis* ? Sont-ce des espèces si voisines qu'elles peuvent s'adapter dans ce nouveau milieu ?

La question paraît avoir été définitivement tranchée au Symposium de Reims. Il était grand besoin qu'il en fut ainsi. Un nombre important de cliniciens soutenaient une thèse affirmative en réponse à ces questions. Nous allons voir, une fois encore, quelles sont les raisons qui font rejeter vers l'oubli cette théorie. Il appartiendra à la réunion de Montréal, si nos arguments ont convaincu chacun, de redire avec autorité les conclusions de celle de Reims. Combien de pertes de temps seront évitées, dans l'avenir, à des chercheurs et combien de propositions pour la prophylaxie et la thérapeutique seront ainsi écartées, qui n'avaient que le mérite d'être ingénieuses, parfois jusqu'à la fantaisie.

Nous avançons les arguments suivants contre la possibilité de ce mode de contamination

La différence de fréquence

Il semble que, dans certains pays, la Trichomonase du tractus digestif soit assez fréquente. Certains auteurs considèrent que *T intestinalis* est un parasite d'accompagnement fréquent de l'amibiase.

En France, Cattan signale que, dans son service, où de très nombreux examens de selles sont pratiqués, on lui annonce le *Trichomonas* très exceptionnellement. Dubarry dans tous les cas de Tricho-

monase génitale des femmes qui le consultaient dans son service de gastro-entérologie, n'a jamais décelé le parasite, ni dans les selles, ni dans le rectum.

VAGUE est frappé du contraste entre l'extrême fréquence de l'infestation génitale et la rareté de troubles digestifs concomitants. BAUMEL ET FASSIO dans leur remarquable rapport de Reims, soulignent que la rareté de l'Infestation digestive par *T. intestinalis* est le fait le plus saillant : les diverses enquêtes leur permettent de l'évaluer à 2% des *malades du tube digestif examinés*.

Alors que les statistiques oscillent, en France, autour de 10% de trichomonase vaginale chez les *femmes examinées au hasard*, comment expliquer cette différence extrêmement accusée entre les deux parasitoses, dans une auto-contamination qui devrait être la règle, tant la promiscuité des portes d'invasion la rendrait fatale. Par contre, la fréquence de la Trichomonase buccale serait très élevée : SMITH l'estime à 75% des adultes en certaines régions de Yougoslavie, MANDOUL ET PESTRE à 16%. Mais, nous savons que de nombreuses femmes habitées dans la bouche par *T. tenax* n'abritent pas le flagellé dans le vagin, et réciproquement. KUCERA a assemblé des résultats dans le tableau suivant :

Coexistence de *T. V.*, *Trichomonas hominis* et *Trichomonas tenax*

Auteur	Année	Catégorie	Nombre ex.	% de T. V.	% de T. H. ou T. T.	Cumul
a) *Trichomonas hominis*					T. H.	
STEIN ET COPE	1933	colpite	58	3	3	3
BLAND ET RAKOFF	1937	gynécol.	200	23,5	1,5	1
KUCERA ET JIROVEC	1942	hospitalis.	148	14	0,67	1
		filles avec leucorrhée	56	42	0	0
b) *Trichomonas tenax*				T. V.	T. T.	
STEIN ET COPE	1933	colpite	58	100	3	3
BLAND ET RAKOFF	1937	gynécol.	200	23,5	16,5	9
LISTON ET LISTON	1939	gynécol.	200	45	3	—
JIROVEC ET KUCERA	1942	gynécol.	85	32,9	10,6	2

« On remarque, dans ce tableau, que la coïncidence d'une Trichomonase uro-génitale avec une Trichomonase intestinale ou avec une Trichomonase buccale est une exception.

Ceci ne serait vraisemblablement pas constaté si *T. vaginalis*, *T. intestinalis* et *T. tenax* étaient la même espèce.

La démonstration de cette notion ne paraît plus discutable après les travaux précis de parasitologie qui sont rapportés en d'autres chapitres.»

Les inoculations expérimentales

L'expérience cruciale de Westphal paraît, à l'orée de toute discussion, tout-à-fait démonstrative. Après s'être assuré, par examens répétés pendant trois ans, qu'il n'hébergeait de *Trichomonas* ni dans la bouche, ni dans l'intestin, cet auteur ingère d'abord, à plusieurs reprises, des souches différentes de *T. vaginalis* aucune infestation ni buccale, ni intestinale ne s'ensuivit. Après cet insuccès, il avala, à quatre reprises des cultures de *T. tenax* sa bouche fut parasitée et le demeura longuement, mais il n'y eut pas d'apparition de *Trichomonas* dans l'intestin. Enfin, Westphal absorba deux souches de *T. hominis* trois jours après, ses selles devinrent positives et le demeurèrent pendant cinq mois. Bien d'autres auteurs, parmi lesquels Stabler, Feo Rakoff Bonestell ont procédé à des essais infructueux de cultures, de souches différentes, sans réussir réellement la localisation de l'un des trichomonas dans l'endroit du corps où il n'est pas habituellement découvert.

H. Bauer a relevé, avec patience, un grand nombre d'essais d'implantation expérimentale de *T. tenax* de *T. intestinalis* de *T. vaginalis* dans le tractus uro-génital d'hommes et de femmes, par des auteurs différents et par lui-même, jusqu'en 1954 Nous conseillons la lecture de son important rapport au Symposium de Monaco et de ses autres publications, où il traite ce sujet. Les résultats généraux que Bauer indique étaient, à cette époque, les suivants:

	Résultats positifs
Inoculations de *T. vaginalis* en culture pure, 190 sujets	52,10%
Inoculations de *T. vaginalis* en culture impure, à 108 sujets	76,85%
Inoculations de *T. intestinalis* à 91 sujets	2,2 %
Inoculations de *T. tenax*	18,9 %

H. Bauer conclut «*La provenance rectale des Trichomonas qui se rencontrent dans l'appareil génito-urinaire autrement dit une origine imputable aux Trichomonas de l'intestin est absolument invraisemblable* »

Nous ne disposons pas de travaux postérieurs à 1954 sur ce sujet. Sans doute est-il considéré comme épuisé pour les biologistes, et devenu sans intérêt.

La spécificité des Trichomonas humains

Les biologistes sont de plus en plus rares qui soutiennent encore, avec DOBELL, l'identité des trois espèces de Trichomonas humains. Les protistologues ont apporté des conclusions décisives dans le sens contraire.

a) *Différences morphologiques* (selon MANDOUL ET PESTRE, Symposium Reims, pp 228–32)

– *T vaginalis* (DONNÉ 1936)

Taille 13 à 15 µ et au-dessus. Noyau nettement ovalaire avec un très discret caryosome subcentral dans un halo clair petits grains de chromatine assez uniformément répartis 4 chromosomes d'après POWELL.

Blépharoblaste unique, peu volumineux, 4 flagelles antérieurs aussi longs que le corps membrane ondulante, flagelle récurrent et filament marginal accessoire s arrêtant au niveau du $^1/_3$ postérieur du corps costa fine de même longueur axostyle mince, de structure fibrillaire, proéminent postérieurement en un aiguillon fin et très pointu.

Appareil parabasal bien développé, incurvé sur le noyau son bord interne est prolongé par un délicat filament.

Dans le cytoplasme, grains sidérophiles disposés surtout le long de l axostyle et de la costa pas de vacuoles alimentaires cytostome peu net, souvent invisible.

– *T hominis* (DAVAINE, 1860)

Taille 7 à 8 µ en moyenne. Noyau arrondi, à chromatine disposée en couche mince contre la membrane nucléaire, granules chromatiques peu nombreux ou absents caryosome subcentral plus visible que dans *T vaginalis* 5 chromosomes d après BISHOP

Deux blépharoplastes de tailles inégales, donnent naissance à 5 flagelles antérieurs plus longs que le corps 4 naissent ensemble du plus gros, le 5e est engendré par le plus petit des variations individuelles ramènent parfois ce nombre à 4 et même à 3 (ce qui ne justifie pas, à notre sens, la création des genres *Pentatrichomonas Tetratrichomonas* etc.) membrane ondulante longue, bordant le corps jusqu à son extrémité postérieure ou le flagelle récurrent devient libre costa fortement marquée et de diamètre irrégulier axostyle tubulaire, sorte de tigelle hyaline faisant saillie à la partie postérieure du corps en un éperon pointu.

Appareil parabasal non visible.

Granulations cytoplasmiques le long de la costa et autour du noyau vacuoles alimentaires cytostome bien visible au pôle antérieur du côté opposé à la membrane ondulante.

Signalons, en outre, que Kirby (1947) a décrit chez T hominis, au voisinage du noyau et du complexe blépharoplastique, un organite en forme de croissant, la pelta.

– *T Tenax* (Steinberg, 1862):

Taille 6 à 7 µ. Noyau arrondi à nombreux granules de chromatine régulièrement répartis 3 chromosomes d'après Hinshaw

Blépharoplaste unique 4 flagelles antérieurs membrane ondulante moins longue que le corps costa fine pas de flagelle postérieur libre axostyle tubulaire terminé en pointe saillante.

Appareil parabasal comme dans *T vaginalis*

Granules sidérophiles se disposant dans le cytoplasme en une véritable rangée le long de la costa quelques vacuoles alimentaires cytostome bien visible.

En bref, *T tenax* et *T vaginalis* sont proches morphologiquement *T hominis* est plus dissemblable.

b) *Différences dans certains caractères biologiques*

T vaginalis est plus difficile à cultiver que les deux autres espèces il ne peut pas en particulier se développer à la température du laboratoire comme elles. *T tenax* et *T intestinalis* se cultivent sans adjonction de sérum dans les milieux, ce qui est impossible avec *T vaginalis*

Les résistances dans le milieu extérieur ne sont pas semblables:

T intestinalis est doué d'une grande résistance

24 h. entre –12 et –18

30 h. dans l'eau à 18

T vaginalis est très fragile

1 h. dans l'eau entre 18 et 29° (Lapierre, Symp. de Reims). Allen Trussel.

Les tests de déviation du complément d'agglutination ont également mis en évidence la non-identité biologique des trois espèces.

c) *Différences dans l'infestation commune avec certains animaux*

T tenax vit sur les gencives de quelques espèces de singes.

Avec *T tenax* isolé de la bouche du singe, Deschiens et Kirchner ont facilement infesté la bouche de l'homme.

T intestinalis infeste à la fois l'homme, le jeune chien, le jeune chat, le rat. Smith a démontré que *T intestinalis* est absolument iden-

tique à l'espèce connue sous le nom de *T parva* hôte du rat. Les jeunes chiens qui avant deux mois sont infestés expérimentalement par *T intestinalis* succombent rapidement – s'ils ont plus de trois mois, ils résistent – les jeunes chats sont moins sensibles à l'infestation – les rats sont infestés mais non incommodés.

T vaginalis n a pu être implanté que dans le vagin de la guenon.

Ces faits sont rapportés par SIMIC. Ils apparaissent comme une démonstration de la pluralité des espèces de Trichomonas humains.

Conclusions

Nous soumettons l ensemble de ces arguments à la critique de nos collègues. La troisième proposition à laquelle votre rapporteur appelle une réponse et dont il souhaite la diffusion pourrait se résumer comme il suit

La Trichomonase du tractus uro-génital humain ne peut en aucun cas trouver son origine dans une auto-contamination issue du tractus digestif

2 Étiologie non vénérienne de la Trichomonase uro-génitale

Nous examinerons successivement dans ce chapitre:

1 Opinions de divers auteurs sur des foyers possibles de contamination.
2 La résistance de *T vaginalis* aux facteurs extérieurs.
3 Les formes enkystées existent-elles?
4 Ce qui nous paraît devoir être écarté.
5 Ce qui paraît pouvoir être exceptionnellement retenu.

Opinion de divers auteurs sur des foyers extra-vénériens de contamination

a) *Les objets de toilette – les linges souillés*

Admis sans discussion rationnelle par une majorité d auteurs, depuis les plus anciens, RODECURT STEIN ET COPPE jusqu à CANDIANI de nos jours. Nous avons retenu nous-même cette possibilité, mais comme exceptionnelle.

b) *Les sièges de cabinets – les bidets*

Cette origine a été supposée par un grand nombre d auteurs, parmi lesquels DEBIASI et récemment MAC CULLAGH qui accuse les sièges de cabinets dans 60 / des cas.

c) *La visite gynécologique*

Ce mode de transmission regrettable a été envisagé par OTTOLENGHI PRETI (Symp Reims)

d) *L eau des fleuves les eaux stagnantes les douches génitales*

RIFF LOIRAGA, ACKERMANN HEESS ont été les défenseurs de cette théorie. BYKOESKY ET GOUCHANSKY ont même chiffré à 62% des cas observés la relation entre la maladie et des bains fréquents antérieurs On peut rappeler aussi que RODECURT aurait découvert le T V sur des fruits et des légumes. Récemment au Japon, l éminent parasitologue ASAMI nous disait en souriant que certains biologistes trouvaient du T V dans le Pacifique – ce qui avait déjà été avancé par KARNAKY en 1937 WEILER en 1938, ne réussissait par aucun procédé à détecter le flagellé dans l'eau de l établissement balnéaire de Fribourg – WU YUNG n a pas réussi à le trouver dans le canal de Hambourg

e) *Les animaux domestiques les mouches*

Si quelques auteurs ont avancé cette hypothèse de contamination elle n est plus à notre connaissance retenue dans le présent, nous en verrons les raisons. MALDINERO avait parlé aussi des mouches. Sans commentaires ! Les impossibilités d'implantations expérimentales des *Trichomonas* des animaux domestiques (BAUMER, BILL ET MORGAN en ont dénombré 93 espèces), dans le vagin de la femme éliminent cette hypothèse. La réciproque est vraie et les souches de T V n ont jamais pu être ensemencées dans le vagin des animaux (sauf chez macacus rhesus, HEGNER ET RATCHIFFE) sans des artifices sur lesquels nous reviendrons.

La résistance de T vaginalis aux facteurs extérieurs

Nous n avons pas voulu aborder la critique des théories cherchant l'origine de la Trichomonase uro-génitale humaine dans les différentes sources que nous venons d'énumérer sans essayer de situer le comportement *possible* de *T vaginalis* dans ces différents foyers de contamination. Convenons que pour que le flagellé attende dans l eau froide, sur un légume, sur un siège de cabinet, sur une éponge de toilette, son occasion de s'implanter dans un vagin, il faut lui accorder des possibilités de résistance suffisantes, allant jusqu à la faculté de trouver sa longue protection sous la forte membrane d'un kyste, comme cela est connu pour d autres protozoaires (amibes, Chilomastix, Giardias par exemple).

Nous tirons des importants rapports des parasitologues LAPIERRE, MICHALZIK, BOCCI ET DURANDO SCHMIDT HOHNSDORF KUCERA, présentés au Symposium de Reims, des enseignements édifiants sur ce point.

Le *T vaginalis* ne vit qu une heure dans l'eau entre 18 et 29 (contrairement à *T intestinalis* qui résiste 30 heures dans l'eau à la température du laboratoire [LAPIERRE]) DEPORTER a bien décrit le comportement du parasite dans l eau, en partant du sérum physiologique en concentrations décroissantes de chlorure de sodium. En 30 minutes, à 4 pour 1000 les parasites sont en état de mort apparente et sans flagelles, ronds et gros à 3 pour 1000 le gonflement augmente, puis au-dessous le trichomonas est transformé en un sac d eau sans structure reconnaissable.

Des recherches sur l existence de T V dans les eaux stagnantes, ou dans les rivières ont été publiées par LAVIER (cit. KUCERA), WU WILLE pour constater tous leurs résultats négatifs.

La résistance au froid serait très différente entre *T intestinalis* et *T vaginalis* le premier survit après 24 h. entre –12 et –18 le second même dans du sérum physiologique est tué en quelques heures à 20° (expériences personnelles)

Le *Trichomonas* en culture est radicalement tué en quelques minutes à 55 en 15 à 20 min. à 50° en quelques heures à 45 Une goutte de sécrétion infestée déposée au soleil à 45 pendant deux minutes ne montre plus que des T V tués (expériences personnelles)

KUCERA rappelle que des essais systématiques n ont pas été faits à sa connaissance avec des prélèvements de secrétions ou avec des cultures pour suivre la durée de vie des protozoaires sur du bois, sur des linges sur la peau, sur des instruments. En général, les T V se trouvent dans des conditions très défavorables de pH d'humidité, de température à leur sortie du corps pour que la transmission puisse se concevoir par des objets de toilette, des sacs, des vêtements, des éponges ou des instruments souillés, d urines ou de sperme infestés. Cependant, d après KUCERA, la survie dans l urine est très courte, 3 heures à la température ambiante entre 4 et 20 degrés pour JIROVEC 24 heures à 20° Quand l urine s évapore, les étoffes deviennent toxiques la solution d'urée à 10 ‰ tue le flagellé en 30 minutes, à 5% en 60 minutes Dans le sperme, le T V survit 6 heures (KEUTEL). Sur le bois, le contenu vaginal infesté, dilué avec des urines ou du sérum physiologique, ne subsiste que jusqu au temps de dessèchement, environ 95 minutes, après une heure le nombre des protozoaires a di-

minué de moitié (Jirovec et Peter, 1945), après 6 heures on peut en trouver 4% vivants (Kessel et Thomson). Wilsar n'a jamais trouvé de trichomonas vivants sur des sièges de cabinets publics.

Kessel et Thomson ont fait des essais en plaçant des prélèvements de pertes chez des femmes très infestées sur des blocs de bois dans des conditions naturelles d'humidité et de température

Après 45 minutes	100% de survie
Après 60 minutes	96% de survie
Après 3 heures	56% de survie
Après 6 heures	4% de survie
Après 7 heures	0% de survie

Le T V ne survit dans une éponge que 90 minutes, sur les seule mains moins de 1 heure (Jirovec et Peter).

On a cependant parlé de formes de *résistance par adaptation dans* certains milieux, et contre certains facteurs extérieurs cette notion rejoindrait celle constatée indubitablement par les thérapeutes, de résistance accrue contre les médicaments trichomonacides. Il semblerait que cet état corresponde plutôt à des formes de souffrance, de dégénérescence qui se traduisent même par des variations morphologiques. Les colorations perfectionnées, surtout le May-Grünwald modifié, ont permis de constater que des corpuscules arrondis, en saucisse, aflagellés et n'attirant pas souvent l'attention à l'examen direct, étaient bien des *Trichomonas* C'est une des raisons qui ont rendu jusque là la détection plus difficile dans le tractus urinaire que dans le vagin Keutel et Neumann ont bien insisté sur ces formes variées. Il est évident que l'urine ne présente pas pour le flagellé les qualités nutritives de la muqueuse vaginale avec son glycogène et son sérum de transsudation. Il vit au ralenti, s'adapte vraisemblablement en diminuant ses besoins et en faisant varier sa forme, en économisant l'énergie de sa motilité et de son agressivité. Mais sa longévité n'en serait que plus assurée, comme celle chez les hommes, de misérables juifs de ghettos ou de yoghis, sans dépenses physiques, qui fournissent des légions de centenaires. Sont-ce là des formes de résistance? On a souvent des difficultés à cultiver ces souches. Ce sont des formes de souffrance.

Ces *Trichomonas* dégénérés, avec leur allure végétative, seraient moins vulnérables, car tapis dans des repaires internes ou externes, ils ne se portent plus au devant des agents trichomonacides. Bocci explique ainsi des insuccès thérapeutiques *« sur des formes soumises à*

des traitements multiples et de plus incomplets ce qui confirmerait non seulement l'insuffisance de la thérapeutique mais aussi la possibilité d'acquisition d'une certaine résistance aux médicaments » D'autre part « *les insuccès thérapeutiques sur les vaginites présentant un état évident de dystrophie de l'épithélium ce qui ferait penser à un rapport de cause à effet entre les conditions plus ou moins défavorables de l'ambiance vaginale et la présence des formes de résistance* » enfin « *les résultats bien meilleurs obtenus sur les vaginites de forme aiguë par rapport à ceux obtenus sur les formes subaiguës ou chroniques* »

Nous avons personnellement observé ces passages morphologiques progressifs sous le microscope lorsqu on teste la sensibilité du flagellé aux divers Trichomonacides. MAGARA, dans un film admirable, les a démontrées avant la lyse du flagellé par la Trichomycine.

En *conclusion* on peut admettre

1 que la résistance du T V dans l'eau ne peut pas dépasser quelques heures que la durée de survie dans ce milieu comme dans tous autres diminue avec la température qu une température de 45 en milieu humide est assez rapidement mortelle que la dessication dans le prélèvement vaginal et surtout dans l urine est suivie assez vite de mort que le soleil ne pardonne pas au flagellé

2 que la plupart des publications concernant la présence de T V dans l'eau froide ont été infirmées

3 que dans certaine ambiance *très peu modifiée* le T V s adapterait en forme dégénérée lui permettant une assez longue survie. Mais ces formes dites *à tort « de résistance »* n ont pas encore fait leurs preuves en dehors de l organisme humain, dans des études systématiques d auteurs qualifiés. Il semble que la plupart des spécialistes, comme nous-même, ont bien voulu en admettre la possibilité... *pour* trouver une explication.

Les formes enkystées existent-elles?

Les documents sérieux sont assez rares et parfois contradictoires. BENSEN SCHMIDT ET KAMNIKER ont prétendu les avoir observés. BENSEN a même décrit les phases de formation de ces kystes les dessins qu'il a présentés ne paraissent pas convaincants LAPIERRE en a présenté la critique précise et reproche surtout que la preuve par culture n ait pas été apportée. Il est plus sévère encore quant aux formes décrites par SCHMIDT ET KAMNIKER dont aucun caractère ne répond à la définition d un kyste.

SCHMIDT HOHNSDORF a résumé l'historique des travaux sur cette

question ces derniers ont porté surtout sur d autres espèces que *T vaginalis* Les erreurs ont paru parfois évidentes, aussi bien pour *T intestinalis* que l on a confondu avec *Blastocystis enterocola*. L étude de la littérature sur les kystes de Trichomonades surprend par l af firmation d'une interprétation unitaire. Un kyste est une forme zoologique de résistance d êtres inférieurs qui s abritent sous des enveloppes capsulaires contre la dessication et toutes les influences défavorables de l extérieur, et qui peuvent rester *très longtemps* dans cet état. Schmidt pense que beaucoup de travaux sur les kystes de trichomonades de mammifères n ont pas prouvé de véritables kystes, et surtout à cause de l'absence de cette forte membrane permanente qui doit entourer l élément seul Holz (1951 1953) l aurait sans doute constatée, mais chez *T fetus* L éminent protistologue Hoare (Londres) nous affirmait récemment, sans réserves qu'il n a jamais pu observer de vrais kystes chez *T vaginalis*

En somme la réalité de *vrais kystes* pour *T vaginalis* paraît radicalement infirmée. On a avancé alors la possibilité de «*pseudo-kystes*» Bland et coll. ont publié des figures de «pseudo-kystes» en mentionnant la difficulté d'interprétation. Sorel a décrit «des globules basophiles» avec ou sans membrane ondulante, mais qu on ne saurait en aucun cas considérer comme des kystes typiques. Michalzik et Dyroff à Erlangen ont observé des images de multidivision et ils signalent que ces formations ont été désignées à tort comme des kystes par Goodall et Gardner. Michalzik *suppose* que certaines de ces formations pseudokystiques pourraient survivre dans des milieux défavorables il a constaté que des mitoses multiples sont plus fréquentes quand le milieu s altère passagèrement, par exemple dans le vagin pendant les menstruations. Une autre image de pseudokystes peut être produite quand de nombreux *trichomonas* collent à la surface de cellules épithéliales comme cela se voit fréquemment chez les toxoplasmes.

Nous attendons en fin de compte que des protistologues nous présentent des images de vrais kystes à *T vaginalis* Encore la preuve ne sera-t-elle incontestable que si ces kystes ensemencés dans des milieux favorables ont pu se transformer en formes habituelles de *T vaginalis*

Critiques de la contamination extra-vaginale

L'hypothèse de kystes assurant à *T vaginalis* une survie dans des milieux très défavorables comme cela est prouvé pour d'autres proto-

zoaires ne résiste pas à un examen sérieux. Nous proposons qu elle ne soit plus retenue même exceptionnellement.

Les études sur la résistance du flagellé à l agressivité de certains facteurs extérieurs au corps humain, ont montré qu il est très vulnérable devant le froid, la chaleur le soleil, la dessication, l eau, l urée. C'est un organisme fragile.

Les animaux domestiques ne peuvent pas le receler et nous le transmettre.

Nous ne pensons pas qu on puisse retenir encore comme valables certains foyers de contamination, pourtant avancés par un nombre d auteurs actuels, et assez accrédités.

Nous sommes prêts à éliminer *l'eau partout où on l'accuse rivières lacs canaux piscines*

parce que nous savons comment se comporte *T vaginalis* dans les expériences sur ce sujet,

parce que loin de voir confirmer les découvertes publiées, de plus en plus on apprend que des causes d'erreurs sont faciles, que personne, maintenant que l on dispose de milieux de cultures très éprouvés, n a pu, à notre connaissance, ensemencer en *T vaginalis* ces milieux avec de l eau quelle que soit sa provenance et en isoler des souches testées.

Peut-on éliminer aussi l'eau de mer dont la concentration en sels conviendrait peut-être mieux au protozoaire. Nous le croyons aussi parce que sa température ne sera que tout à fait exceptionnellement adéquate.

On peut se demander en plus avec quelque bon sens quelle sera la puissance d'infestation d une étendue considérable d eau dans laquelle une femme aura laissé au cours d'un bain quelques millions de *T vaginalis* Il faudrait imaginer un tactisme peu concevable pour que quelques flagellés avec leur vitesse réduite que nous connaissons, puissent être amenés... au bon endroit et à la porte seulement.

Dans les baignoires le volume d'eau sera moins important. Mais justement les couches sociales qui paraissent les plus infestées se servent peu de baignoires. Enfin, le savon que l on utilise pour les bains de propreté va réduire l agressivité du *T vaginalis* et même l occire. La baignoire, nous aimons à le croire, sera souvent lavée, brossée avec des solutions détergentes avant le bain suivant.

Le bidet est plus suspect, mais peu répandu chez des millions de femmes de niveau social peu élevé.

L'irrigation vaginale est souvent chargée d'antiseptiques quelconques.

Nous écartons l'hypothèse ci-dessus de la consultation gyné cologique. Toutes les femmes ne s y sont pas présentées. Elle parait irrecevable par des médecins.

Nous n avons plus à revenir sur la contamination possible par des animaux.

Les objets de toilette et les sous-vêtements seraient quelque peu suspects. Nous avons lu cependant les résultats relatés par KOCERA, JIROVEC ET PETER, de leurs expériences. Une étude détaillée restreindra le champ à quelques objets possibles dont l éponge et la serviette. En général, ils auront été rincés, savonnés, je pense qu'il en est toujours ainsi pour les serviettes périodiques. Les sous-vêtements exception nellement, je l espère, utilisés par plusieurs femmes sans blanchissage, ne peuvent nous fournir une explication solide.

Restent les sièges de cabinets qui pourraient être souillés d'urine ou de leucorrhée. Reconnaissons qu'il est peu habituel que la vulve repose sur le bois et si les fesses emportent quelques flagellés au passage, quel parcours leur restera-t-il à faire? Enfin combien de femmes utilisent-elles les sièges de cabinets dans le monde. La solution dite «à la turque» est infiniment plus répandue et la trichomonase est aussi fréquente, parfois plus dans les milieux sociaux ou le siège de cabinet est absolument inconnu.

Votre rapporteur va-t-il être amené, après avoir récusé tour à tour tous les foyers de contamination proposés à nier les sources extra vénériennes de la Trichomonase humaine? Si tenté qu il soit, il estime que son autorité ne lui permet pas cette audace. Mais il est très sceptique et il a essayé de vous dire pourquoi.

Disons qu'il n est pas satisfait – qu il suppose encore des inconnues dans le problème, inconnues qui n ont même pas été ef fleurées par personne. Si le mode extra-vénérien existe, il apparaît jusqu alors comme une conjoncture de probabilités bien nombreuses, trop nombreuses.

Pour terminer cet important exposé, nous précisons que nous n avons pas examiné la contamination au passage, pendant l'accouchement d'une fillette nouveau-née par sa mère. Elle est peu fréquente (PETER et travaux personnels) mais très logique. Et nous retenons comme mode de transmission vénérien, les attouchements, les jeux homo- ou hétérosexuels en dehors du coït.

3 Le mode de contamination vénérien de la Trichomonase humaine

Le 18 janvier 1955 nous avons présenté à Paris, à l'Académie de Médecine, une communication intitulée

«Note sur la Trichomonase génitale humaine sa fréquence chez l'homme et la femme et le mode de contamination placeraient actuellement cette infection au premier rang des maladies vénériennes »

Si nous inscrivons comme une épitaphe ce travail personnel, ce n'est pas pour en retirer je ne sais quelle satisfaction d'amour-propre, ce n'est pas non plus pour affirmer une priorité à laquelle nous ne prétendons pas. C'est pour avertir loyalement nos collègues de notre position afin qu'ils ne nous épargnent pas une critique sévère, s'ils pensent que certains de nos arguments sont spécieux ou sous le signe d'une idée préconçue. Notre conclusion publiée depuis était la suivante

«On peut affirmer que la Trichomonase est une maladie vénérienne Le nombre des malades qu'elle intéresse les femmes d'abord, les hommes aussi fréquemment la place actuellement après la régression de la gonococcie au premier rang des maladies vénériennes »

«Il paraît opportun d'attirer l'attention du Centre National de la Recherche Scientifique et des Pouvoirs Publics en vue de susciter l'élaboration d'un plan de dépistage de prophylaxie et de traitement pour lutter contre cette infection qui tend à compter comme un fléau social »

Avec quelques réserves, mais avec une conviction déjà bien établie Allison en 1943 écrivait pour la Trichomonase *de l'homme* qu'on pouvait la considérer comme la 7e maladie vénérienne. H Bauer depuis qu'il publie sur ce sujet n'a fait qu'affirmer de plus en plus cette thèse jusqu'à ce jour. Rakoff Friedl, Perez et Blanchard, Trussell, abordaient la question. Durel constatant la fréquence chez l'homme apportait son renfort autorisé.

C'est à l'occasion de notre enquête en vue du Symposium de Reims que nous avons constaté que les spécialistes les plus éminents de la Trichomonase aboutissaient à cette conception de la contamination habituelle par les contacts sexuels. Tous les travaux recueillis à la date de mai 1957 et publiés dans le volume du Symposium de Reims ne paraissaient pas devoir laisser de doutes. Les cas de contamination extra-sexuelle étaient bien ceux que l'on avait admis jusque là «sans preuves».

Que faut-il prouver pour affirmer que la Trichomonase est une maladie vénérienne ?

1 Que sa fréquence chez l'homme est élevée.

2° Que lorsqu une femme est infestée il y a beaucoup de chances pour que son partenaire le soit et réciproquement.

3 Pouvoir dans certains cas déceler l apparition d une Trichomonase après un coït infestant.

4 Etablir la fréquence de la Trichomonase chez les prostituées.

5 Prouver la rareté de la Trichomonase chez les enfants avant l'éveil de la sexualité, et l'exception chez les vierges.

Avec le secours de Collègues qui ont publié des travaux sur ces différents points, nous allons résumer les réponses à toutes ces questions, dans l ordre ci-dessus indiqué

1 *Fréquence de l'infestation masculine*

Dans le cadre de ce Symposium, les urologues présents sont déjà très avertis sur la fréquence de l'infestation chez l'homme. C'est H. BAUER qui a rassemblé à Monaco et à Reims la plupart des cas publiés. Cet auteur qualifié écrit *« Tout bien considéré il apparaît qu'elle puisse être aussi fréquente que l'infestation chez la femme »* Mais combien de cas passent inaperçus, tant la symptomatologie est la plupart du temps très fruste, tant aussi la détection est plus délicate à réaliser techniquement. $^1/_6$ des cas seraient tout à fait asymptomatiques on ne compterait que / des cas avec un aspect clinique quelque peu bruyant. Ce sont les cas qui nous intéressent en tant qu urétrites non-gonococciques. DUREL a signalé à l Académie de Médecine que sur

100 urétrites 30 sont d origine gonococcique
10 sont provoquées par *T vaginalis*

COUTTS, sur 2482 cas d'U.N G a décelé le *T vaginalis* dans 68 % des cas.

Selon les procédés utilisés, selon que la recherche porte sur la sécrétion urétrale, sur les urines, sur la sécrétion prostatique, les résultats sont très variables. Ce qui importe le plus, c'est la comparaison entre une statistique concernant les hommes et une statistique concernant les femmes. Dans un tableau dressé par H. BAUER, concernant un ensemble de chiffres présentés par JIROVEC, WHITTINGTON, JAKOWLEWA, FORLINI, VASILLOVA, GOLDBERG, DAVIS ET CIRAND.

on note :

Hommes en série	6,8 %	Femmes en série	6,08 %
Hommes avec U.N.G.	30,2 % en moyenne	Femmes avec leucorrhée	50 % en moyenne

Seneca et Ides au cours d une enquête récente dans l'armée américaine ont décelé sur 926 hommes indemnes de tous symptômes 16% de Trichomonase – sur 246 hommes atteints d'U.N G., ils ont découvert dans 37% des cas le flagellé.

La fréquence de la Trichomonase masculine est apparue surtout ces dernières années pour deux raisons. La première, quand on s est inquiété de plus en plus de la persistance des urétrites alors que le gonocoque était pratiquement effacé de nos préoccupations, en somme quand on a poussé comme ce jour à Montreal l étude des U.N.G La deuxième, lorsque des auteurs tels que Keutel, A. Perju, Bedota, Jira, Whittington Kostic, H. Bauer et bien d autres que nous nous excusons de ne pas nommer, dans le cadre limité de ce travail, ont soupçonné la contamination vénérienne, ont examiné les partenaires des femmes infestées.

C'est un fait acquis et nous ne pensons pas être contredit ici sur ce point la Trichomonase masculine se présente avec une fréquence comparable à celle de la femme

Il est important d autre part de noter que la fréquence chez l'homme est liée à l âge de l'activité sexuelle, comme chez la femme.

Les travaux suivants indiquent

	Année	jusqu'à 15	Age 16–20	21–30	31–40	41–50	51–60	60–
W (Allemagne)	1958	0	hommes adultes 21%					
Tsocharov	1956	0	6,2	21	32,7	28,6	32,4	36,4

H. Bauer, 1954 (Monaco)
Sur 125 cas de Trichomonase masculine

Age	Nombre de cas	%
11 20	5	4
21 30	43	34 4
31–40	45	36
41 50	19	15,2
51–60	11	8,8
61 70	1	0,8
71–80	1	0,8

Il résulte aussi des travaux de H. Bauer que la symptomatologie flagrante serait surtout réservée aux sujets les plus jeunes, surtout

entre 20 et 40 ans, ce sont ensuite les cas désignés par l auteur sous le terme «pseudo-latents» qui augmenteraient.

Jira (1958)

Age	Nombre de cas	%
15–20	2	1 1
21 25	84	48,0
26–30	46	26,3
31 35	20	11 4
36–40	11	6,3
41–45	6	3,4
46–50	4	2,3
56–60	1	0,6

D'après Bordo la fréquence maxima se situe entre 31 et 40 ans.

Une question reste à solutionner, tant pour la femme du reste, que pour l'homme, c'est la durée de l'infestation quand une thérapeutique active n intervient pas. Peut-être un grand nombre d'hommes ont-ils subi une contamination avant même leur mariage, sont passés par les stades cliniques de primo-infection décrits par les auteurs tchèques Jirovec, Jira, Peter, Kucera, pour rester pendant de longues années des «*latents*» après avoir évolué dans les trois stades de l'évolution chronique. Ils pourraient être dans ce cas des porteurs de germes contaminants pendant leur vie entière. C'est là l opinion de Bedota. Pourtant on affirme très souvent que l infestation disparaît spontanément chez l'homme et nous avons même partagé cet avis dans notre ouvrage de 1951 Si Bedota a raison, la théorie de la transmission vénérienne se trouverait très appuyée, car le fait pour un homme célibataire d'avoir été contaminé bien longtemps avant son mariage expliquerait que sans rapports extra-conjugaux, il puisse infester son épouse. Mais s'inscrivent contre cette opinion les résultats d'inoculations expérimentales. Quelles que soient les divergences entre Lanceley et H. Bauer (Monaco) elles ne constatent qu une durée inférieure à 4 mois.

Nous avouons que notre opinion personnelle est imprécise sur ce point. Nous avions avancé aussi que l'homme, en dehors de toute infestation vraie peut agir comme un simple vecteur d une femme contaminée à une femme saine. Sa verge, son sac préputial, à la température et à l'humidité quasi constantes doivent pouvoir autoriser une longue survie au flagellé, plus logiquement qu un siège de cabinet ou un sous-vêtement.

Il paraît indispensable que des recherches soient entreprises, et nous nous permettons d'en indiquer un schéma de protocole :

a) *Détecter dans des prisons, des asiles d'aliénés, où des hommes sont internés depuis longtemps sans possibilités de coïts, les porteurs de Trichomonas et publier leur temps d'abstinence forcée.*

b) *Etudier le temps de survie du Trichomonas dans le sillon balano-préputial, soit après un rapport avec une femme infestée, soit après dépôt de cultures pures ou impures.*

2. *L'infestation des partenaires*

Nous rappelons quelques travaux récents qui démontrent que depuis qu'on la recherche, on la trouve.

Travail de Bedoya Rios et Rico.

Ont recherché le flagellé chez 52 hommes dont la partenaire l'abritait dans leur vagin. Ils n'ont accepté le résultat négatif qu'après :

– examen de la sécrétion prélevée dans la fosse naviculaire après expression, plusieurs heures après une miction ;

– examen du liquide prostatique et des vésicules séminales par pression par le rectum ;

– examen du sperme ;

– prélèvement dans le sac préputial.

En employant comme technique sur chaque prélèvement :

– examens répétés à l'état frais ;

– colorations ;

– cultures.

Ils ont découvert le *T. vaginalis* dans 40 cas (75,5 %).

Le temps écoulé depuis le dernier coït variait de quelques jours à plusieurs mois (5 mois au maximum). Dans les cas négatifs le temps écoulé n'avait jamais dépassé 20 jours. Dans trois des cas le dernier coït extra-conjugal eut lieu 3 ans avant le mariage : à noter que les hommes ont abrité pendant ce délai l'infestation transmise ensuite à leur épouse, preuve de la durée possible de trois ans de leur potentiel de contamination. En conclusion, Bedoya affirme que, tôt ou tard, quand l'un des partenaires est infesté, l'autre le devient.

Travail de Keutel (Reims), *et* Keutel et Neumann.

Les auteurs ont contrôlé 172 personnes, c'est-à-dire 86 couples. Après avoir détecté le *T. vaginalis* chez un grand nombre d'hommes, dits porteurs *sains* qui n'avaient pas attiré l'attention du médecin, ils affirment que lorsque l'un des partenaires est infesté, l'autre l'est pratiquement toujours. Keutel et Neumann ont bien décrit les

formes de souffrance du tractus génito-urinaire masculin Ils ne comptaient comme nettement positives que les formes flagellées après coloration au MAY GRÜNWALD modifié, les autres étant qualifiées douteuses. S ils admettent ces formes modifiées que les travaux ultérieurs comme nous l avons vu plus haut ont bien confirmées, les résultats sont résumés dans deux tableaux très détaillées auxquels nous renvoyons nos lecteurs et qui peuvent se résumer comme suit

a) Cas de Trichomonase du Service de Gynécologie dont les maris sont contrôlés en Urologie

	maris nettement positifs	maris douteux	total
44 femmes positives	38,6%	59 1%	97 7%

b) Cas de Trichomonase du Service d'Urologie, dont les femmes sont contrôlées en Gynécologie:

	femmes nettement positives	femmes faiblement positives	total
42 maris positifs	47 7%	38%	86,5%

Cette publication est d'une précision absolue et la rigueur de la technique est indiscutable.

Rapport de Karel KUCERA (Symposium Reims).

Coexistence de T V chez des partenaires sexuels

Auteurs	Année	Pays	Nombre examiné	% de coexistence
) Hommes en rapports avec des femmes abritant du T V				
WALTHER	1953	Allemagne	100	25
KESSEL ET NEUMANN	1955	Allemagne	86	97
WHITTINGTON	1951	Angleterre	26	26
SOREL	1952	France	7	100
COUTTS ET COLL.	1955	Chili	–	40
NAZZARO ET PASCARELLA	1953	Italie	100	7
SONODA	1955	Japon	30	20
KOZLOWSKI	1954	Pologne	100	25
KUCERA	1950	Tchécoslov	4	100
JIRA	1956	Tchécoslov	31	32,2
STEIN ET COPE	1933	U.S.A.	3	33
ADAIR ET HESSELTINE	1936	U.S.A.	7	42
DRUMMOND	1936	U.S.A.	5	80
P TTERSON	1937	U.S.A.	25	24
KARNAKY	1938	U.S.A.	38	100
			150	25
HILLMAN	1951	U.S.A.	20	100
GUTTMACHER ET PEAL	1953	U.S.A.	65	46
KOSTIC	1954	Yougoslavie	48	34
SANTOS ET ZAGURY cité BAUER	1943	Brésil	21	52
b) Femmes en rapport avec hommes souffrant de TR.				
KOZLOWSKI	1951	Pologne	5	100
KOZLOWSKI	1954	Pologne	33	100
JIRA	1956	Tchécoslov	28	89,3

Travail de Gisella Perl et coll.

Dans un premier protocole, les femmes reconnues positives furent priées d'apporter de l'urine aussi fraîche que possible de leurs maris. L'urine était immédiatement centrifugée et le sédiment était examiné à l'état frais, puis cultivé. Sur 36 examens, un seul fut positif (2,7 %). Dans un deuxième protocole les femmes furent priées d'apporter rapidement du sperme obtenu par masturbation. L'examen à l'état frais étant difficile au milieu des spermatozoïdes, les cultures furent d'emblée pratiquées avec le sperme de 48 maris et donnèrent 28 résultats positifs, soit un pourcentage de 58 %.

Ce travail illustre les différences considérables que l'on peut constater selon la technique employée.

H. Bauer, pour le Symposium de Reims, a recueilli une statistique issue de nombreux auteurs et de ses recherches personnelles. Le nombre d'hommes examinés, dont les femmes étaient positives, a été 1196 parmi lesquels 263 ont été reconnus comme nettement infestés, soit 21,9 %. Ce pourcentage est voisin de celui indiqué plus haut par Wu. Mais l'auteur écrit *« on constate sans doute avec les progrès de la technique que lorsque les femmes sont infestées le nombre des partenaires atteints est de plus en plus croissant. En se rappelant les considérations relatives aux difficultés de diagnostic chez l'homme et la durée de l'infestation chez lui, on peut accorder un certain crédit à l'affirmation selon laquelle il y aurait eu jusqu'à présent trop peu de recherches exactes réalisées, en particulier par la culture chez les hommes dont les partenaires étaient positives ».*

Alex Perju (Symposium de Reims) a trouvé chez les partenaires des femmes infestées 48 % de cas positifs, ainsi répartis :

sac préputial	2 %
urètre antérieur	8 %
urètre postérieur	16 %
prostate	22 %

Jira (Reims) examine les partenaires des hommes atteints d'urétrites à *Trichomonas* : la fréquence de l'infestation chez ces dernières est voisine de 100 %. Il trouve une fréquence inférieure en examinant les hommes cohabitant avec des femmes atteintes de vaginites à *T. vaginalis* : sur 31 hommes examinés, 10 seulement étaient positifs (32 %).

Tous les travaux que nous venons de rappeler suffisent à démontrer l'infestation simultanée très fréquente des deux partenaires. Les chiffres déjà bien éloquents montent chaque année. La rigueur des techniques employées est bien la cause de cette augmentation. Tant

qu'on n'a pas recherché avec la patience de Bedoya dans divers prélèvements, dans l'urètre, dans le sac prépucial, dans la sécrétion prostatique, dans le sperme, par les trois techniques état frais, colorations, cultures, le flagellé chez l'homme on ne peut affirmer qu'il est négatif. Tant qu'on n'a pas recherché par ces mêmes techniques chez la femme: dans le vagin, dans l'urètre, dans le sédiment urinaire, dans les glandes de Skène, on risque d'écarter des cas positifs. Bien sûr pour la routine, une telle rigueur paraît d'application difficile et nous aurons toujours un risque à courir au sujet de la récidive. Pour l'argumentation que nous assemblons ici, elle est indispensable.

On s'aperçoit alors que nos résultats positifs sont croissants. Dans une communication inscrite dans le cadre de ce Symposium mon collaborateur, P. Bertrand, vous apportera les chiffres qu'il a obtenus à Reims et qui tendent à persuader votre Rapporteur comme Bedoya, que lorsque le commerce sexuel a été suffisamment long entre deux partenaires, dont l'un est infesté, l'autre le devient presque fatalement.

3. *L'infestation chez les prostituées*

Travail d'Ottolenghi Preti (Symposium Reims).

Etude sur 120 prostituées de maisons closes pendant les visites du médecin de contrôle. Prélèvements effectués dans le cul-de-sac postérieur, les glandes de Skène, le col. Seule technique utilisée l'examen à l'état frais.

14 femmes étaient positives, soit 11,66%

dont 6 cas seulement dans le vagin

4 cas dans les glandes de Skène seulement

3 cas dans les glandes et le vagin

1 cas dans l'urètre seulement.

L'auteur constate que dans 9 cas seulement le parasite était dans le vagin.

O. Preti rappelle alors que les auteurs qui ont étudié cette question sont en désaccord et il en cherche les raisons. Il reconnaît que son propre pourcentage est faible, mais il retient que le fait d'avoir trouvé dans 14 cas le flagellé neuf fois dans le vagin et cinq fois sans participation du vagin est paradoxal. Cela peut confirmer une hypothèse déjà citée par d'autres auteurs: *les irrigations vaginales avec ou sans savon, avec parfois des antiseptiques sont répétées un grand nombre de fois par jour par ces femmes et épargnent ces dernières dans l'urètre et les glandes de Skène*

Travail de Mario CARDIA (Symposium Reims).

L auteur a publié aussi ses résultats à la Conférence Internationale sur les maladies vénériennes et les Tréponématoses à Washington en 1956

Sur 267 prostituées au Dispensaire d'Hygiène Sociale de Porto il a découvert en 1955 127 cas de trichomonase, soit 47 6%.

Travail de BEDOYA (Symposium Reims, etc.).

Lors de premiers essais l auteur avait examiné 228 prostituées et, à sa grande surprise n avait décelé que 25% de cas positifs.

Attribuant ce pourcentage relativement faible au fait que ces femmes, avant la visite officielle procédaient au *«nettoyage»* de leur vagin, il résolut de revoir les cas négatifs en ajoutant un prélèvement urétral. Malheureusement, ce fut le moment ou en Espagne les contrôles officiels furent supprimés dans la nouvelle réglementation de la prostitution. Disposant de trois jours BEDOYA ne put renouveler ses essais que sur 30 prostituées et sur des femmes indociles quant au prélèvement urétral, effectué seulement quand le vagin était négatif

Sur les 30 femmes ainsi examinées

9 étaient vagin + +

13 étaient urètre + + +

soit un pourcentage total de 73,3%.

PERIN LIEBMANN ET SENGHOR ont testé 150 prostituées au cours des années 1949-50 48 étaient positives soit un pourcentage de 32% par l examen à l'état frais à l ultra microscope – cette publication est douteuse, car les auteurs parlent de trois flagelles et disent avoir vu nettement les kystes (sic) par la coloration à l'hématoxyline.

Travail de P DUREL ET Vera ROIRON (Symp. Reims).

Chez les prostituées examinées à l Institut Fournier les auteurs ont trouvé la répartition suivante chez 100 femmes infestées

dans l'urètre et le vagin	68%
dans l urètre seul	8%
dans le vagin seul	*24%*

le taux de l atteinte urétrale est donc 76%.

Ce résultat confirme la nécessité d'explorer l urètre.

Travail de SIBOULET

Pendant longtemps, écrit l auteur on a pensé que le T V était l'hôte de la seule femme honnête et qu il était pratiquement inconnu chez la prostituée, habituée à une soigneuse hygiène locale et aux

injections anticonceptionnelles. En réalité, la recherche systématique non seulement au niveau du vagin, mais aussi dans l'urètre et les glandes de Skène précise la fréquence de l infestation à T V quelles que soient les saisons. SIBOULET a interrogé 114 de ses malades pour rechercher les modes probables de leur infestation et les résume ainsi

Rapports conjugaux	Rapports extra-conjugaux	[illegible]	Non-précisés
31	64	11	8

Il prétend qu un élément contribue à expliquer l augmentation de fréquence, c'est la facilité pour l'individu en âge d activité sexuelle de trouver une ou un partenaire. La multiplicité des rapports – notamment dans le milieu étudiant – avec des partenaires différents augmente considérablement les chances de contamination. Une prostitution nouvelle concurrence donc la prostitution classique.

Dans la récente publication que nous avons déjà analysée, de Lee BUXTON et coll., les auteurs ont examiné un groupe de prisonnières, vraisemblablement des prostituées, et ont trouvé 70 % d infestation. Ces femmes à notre avis étaient infestées, et comme elles n avaient plus de raisons, ni autant de facilités pour pratiquer des ablutions intimes, BUXTON et coll. ont relevé les infestations vaginales jusqu à ce pourcentage élevé. Encore faut-il noter qu'ils n ont pas examiné les voies urinaires.

Travail de Mlle PEYTRE.

Dans un travail très documenté et riche en apports personnels, l auteur écrit

a) *Il est un point important et riche de déductions pathogéniques et thérapeutiques sur lequel nous voudrions maintenant insister Il s agit des conditions locales liées à l'hygiène génitale*

Toutes nos malades appartenaient à une classe sociale et à des groupements ethniques où nous ne pensons pas que les pratiques élémentaires d'hygiène aient été respectées En tout cas si ces pratiques existaient elles étaient insuffisantes Nous en avons croyons-nous une preuve par la comparaison qu il nous a été donné de faire entre la fréquence du Trichomonas vaginalis chez les femmes examinées à la consultation de gynécologie et chez les prostituées contrôlées par le Centre municipal de salubrité Sur près de 150 de ces dernières nous n'avons retrouvé que deux cas de parasitose Encore s agissait-il de « clandestines » amenées au centre par la police Chez toutes les autres filles de maison » non seulement nos recherches ont été absolument négatives mais encore nous avons eu la surprise de constater l'état paradoxalement sain de la muqueuse vaginale

Les parois étaient lisses propres sèches Il semblait que les tissus avaient perdu le caractère particulier d'une muqueuse

Nous savons certes que toutes ces femmes procèdent avant l'examen hebdomadaire à des ablutions minutieuses avec des produits divers astringents souvent Mais il est certain que chez ces femmes la fréquence insolite des lavages des injections et de l'emploi de produits antiseptiques locaux joue un rôle important dans cette sorte de résistance à une parasitose commune chez toutes les autres Il semble que les recherches chez les prostituées n'aient pas été fréquentes KISSLING *paraît confirmer notre opinion Nous avons aussi retrouvé un travail de* GREENBLATT *dont les conclusions portant sur un nombre de femmes sensiblement égal au nôtre étaient pourtant diamétralement opposées à notre conclusion Encore faut-il noter que cet auteur anglo-saxon effectue ses recherches dans un pays où la prostitution n'est ni tolérée ni soumise à une réglementation sanitaire telle qu'elle existe en Afrique du Nord. Dans le même ordre d'idées nous relevons les chiffres très précis fournis par* WESSELS *en 1943 et qui montrent que les femmes qui pratiquent habituellement des injections de liquides anticonceptionnels sont très rarement infestées par le Trichomonas*

b) *Il est enfin d'autres conditions essentielles à l'infestation par le flagellé à la persistance de la parasitose ou à sa résistance aux thérapeutiques celles-là sont plus précisément liées au mode de contage Nous les envisagerons ultérieurement dans la mesure où elles expliquent la difficulté du traitement*

Mlle PESTRE n a pas examiné malheureusement le tractus urinaire de ses femmes – mais en 1953 déjà, alors que la contamination par le mode vénérien était peu connue, elle pensait que ses résultats chez les prostituées étaient paradoxaux.

Nous ne pouvons pas dans le cadre limité de ce rapport analyser d autres travaux.

CANDIANI a trouvé 32% des prostituées positives.

SAMPAIO I CHAVES 39,5%, BRENDL 90%.

Nous reproduirons pour terminer le tableau présenté par KUCERA au Symposium de Reims

Nous pensons que la statistique portant le titre «Femmes socialement misérables» a trait à des malheureuses sans défense, subissant des rapports sexuels nombreux et variés, en somme dans les conditions des prostituées. Il est très flagrant que dans les pourcentages les moins élevés de ce tableau se situent les prostituées réglementées, vraisemblablement pour les raisons avancées par Mlle PESTRE.

Sur l'exposition particulière à la transmission sexuelle

Auteurs	Année	Pays	Catégorie	Nombre ex.	%
		) Prostituées réglementées			
Breuer	1940	Allemagne		–	33
Mandoul et Pestre	1953	France		150	1,3
Candiani	1953	Italie		150	32
Sampaio et Chaves	1905	Portugal		235	39,5
		b) Prostituées sans réglementation			
Brenner	1917–18	Albanie		–	60–90
Greenblatt	1942	U.S.A.		378	51
		(Georgie)		127	66
Ueno, Hosota, Iijima Amada (cité Bauer)	1954	Japon		863	46,3
Dos Santos et Zagury (cité Chappaz 1951)	1943	Brésil	Prostituées		54,8
Peter	1945	Tchécoslov	Filles publiques non contrôlées	93	51,5
Kučera	1950	Tchécoslov	Tziganes vagab.	25	80
		c) Femmes de vénéréologie (consultation spéciale)			
Liston et Liston	1939	U.S.A.		134	73,4
Kuitunen-Ekbaum et McDonald	1942	Canada		70	58
Rossimkoski	1948	Finlande		296	50,6
Kozlowski	1951	Pologne			56
		d) Métiers divers			
Makara et Rechnitz	1938	Hongrie	Serveuses de restaurant, domestiques, couturières, manucures de Budapest	117	59
		) Femmes socialement misérables			
Crown	1933	U.S.A.		100	50
Burton et Shelanski	1937	U.S.A.		106	48,1
Andrews	1938	U.S.A.		–	50
Karnaky	1940	U.S.A.			46,3
Corbett Mc Elroy et Clark	1941	U.S.A.		1883	47 7
Pro	1953	U.S.A.		500	43,6
Lambillon, Kanor et Pepperer	1954	Congo belge	Africaines de Léopoldville		37 7
			idem gravides		46,5
			Africaines de Ipa Kasai	1340	31,3
			Africaines de Ruanda		44
			Idem: gravides		54

En conclusion, il apparaît que l infestation chez les prostituées est très fréquente, que cette fréquence augmente depuis que les techniques sont plus rigoureuses, que si l on ajoute la recherche systématique dans les voies urinaires, on est enclin à suivre BEDOYA qui estime que toutes les prostituées non traitées recèlent le parasite.

Si l on admet qu une prostituée contamine plusieurs hommes par jour que ces derniers peuvent ensuite contaminer plusieurs femmes pendant les années qui suivent, l expansion de la Trichomonase dans le monde trouverait ici son mode le plus habituel.

4 *Précisions sur le coït de contamination*

Si nous arrivons à déterminer que l'infestation est manifeste chez un partenaire jusque là indemne, après un certain délai d incubation suivant un coït par un partenaire infesté, nous apporterons je pense un argument de poids en faveur de la théorie qui affirme que la Trichomonase est une maladie vénérienne. Convenons que ce flagrant délit est d une constatation particulièrement difficile et qui nécessite pour le biologiste un concours de circonstances exceptionnelles.

Dans un premier temps, il est logique d exploiter les enseignements des inoculations expérimentales.

Dans les expériences de LANCELEY ET MCENTEGART c est après un délai de 6 à 9 jours que les hommes inoculés avec des cultures pures ont été positifs, dans les urines et dans le liquide prostatique.

POTZNTER ET KOULAKOVA nous rappellent que RODECURT a injecté à une femme saine une culture pure de T V et a observé l'apparition d abondantes sécrétions au 4e jour et une colpite nette le 11e jour – que TRUSSELL ET PLASS ont pu noter l apparition du processus inflammatoire 4-6-7 jours après avoir inoculé une culture pure dans le vagin de femmes enceintes Ils considèrent que la période d'incubation est de 4 à 7 jours

En dehors de l expérimentation, la documentation concernant l incubation est peu abondante en raison des difficultés signalées. JIRA fixe le délai qui sépare le coït infestant de l apparition du stade aigu de primo-infection chez l'homme à environ une semaine – les prodromes qui précèdent l écoulement durent deux ou trois jours avec des sensations de démangeaison et de cuisson dans l urètre. Mais dans les cas que les auteurs tchèques désignent sous le terme primo-infection sous chronique, la Trichomonase commence lentement et n a pas une incubation limitée. La durée d'incubation chez l'homme a été déterminée dans 57 cas selon le tableau suivant

Incubation	Nombre de cas	%
1 à 5 jours	11	19,3
6 à 10 jours	23	40 4
11 à 15 jours	11	19,3
1 à 3 mois	5	8,8
3 à 6 mois	1	1,7
Total	57	100,00

Il s agit donc là d'un document d une valeur considérable dont on peut tirer les conséquences.

Enfin selon la conception dynamique de Peter Jirovec chez la femme, le stade I de début suivrait aussi de quelques jours aussi le coït contaminant.

King et Marcall ont établi que l infestation ne survenait que 3 à 10 jours après le rapport sexuel.

En conclusion la preuve est faite que l'infestation peut être transmise par un coït et qu elle apparaît après un temps d'incubation d'environ 5 à 15 jours qui correspond par ailleurs au résultat donné par les inoculations expérimentales.

Il serait utile cependant que la question fut sanctionnée par un travail décisif en ce qui concerne le délai d'incubation chez la femme, lequel reste plus imprécis que celui de l'homme. Les conditions du milieu sont beaucoup plus variables dans le vagin que dans le tractus urinaire, et l on sait dans l étude de la pathogénie que certaines femmes paraissent assez peu réceptives, dans certains cas pas du tout. Un protocole qui pourrait convenir serait le suivant :

A l'occasion de l'examen prénuptial rechercher le Trichomonas chez le fiancé – vérifier que la fiancée est indemne – et surveiller de temps à autre l'infestation possible de la nouvelle épouse

Cette expérience que nous proposons au Symposium de Montréal apporterait en outre des indications précieuses sur les facteurs féminins de résistance à la Trichomonase.

5 *La Trichomonase des enfants et des vierges*

Il importe d analyser les documents qui se rapportent à cette question, car nous en convenons, c'est ici que siège la principale argumentation de ceux qui minimisent le fait de la contamination habituelle par le mode vénérien.

Au reste, dans sa première série d'observations, PETER a examiné 14 mères de fillettes infestées, 5 seulement étaient positives, et en plus n'avaient pas de leucorrhée parmi elles se situent celles des deux nourrissons parmi les 9 mères qui étaient négatives 6 avaient des filles de 14 à 19 ans. La contamination dans le milieu familial – la plus logique – est à éliminer. Pas de *Trichomonas* dans la maison. Que reste t il pour ces 6 filles comme étiologie extra sexuelle? On a vu par ailleurs ce qu'il faut penser des bains de rivière ou des baignoires publiques.

En résumé ce travail de PETER, JIROVEC et ses collaborateurs, infirme la notion encore trop classique, qui déclare que l'infestation n'est pas exceptionnelle chez l'enfant. Nous avons eu l'occasion de constater que le service de Gynécologie infantile de Prague travaille en liaison totale avec l'Institut de Parasitologie de l'Université où les recherches sont dirigées par des savants comme JIROVEC ET KUCERA c'est dire le crédit assez rarement aussi absolu qu'on doit accorder à ces statistiques.

Si l'on soutient comme PETER que pendant la période de carence hormonale complète, la fillette ne peut pas abriter le flagellé ce qui élimine tout mode de contamination possible, vénérien ou autre, le pourcentage à partir de la prépuberté reste chez les fillettes de PETER encore extrêmement faible.

Si l'on n'admet pas comme PETER *(et nous-mêmes) que la carence totale en œstrogènes s'oppose à l'infestation chez la fillette comme chez la femme, il faut alors affirmer* (les occasions d'infestation extra vénériennes étant les mêmes de 1 an à 10 ans que chez les adultes) *que la fillette de 1 an à 10 ans resterait indemne parce que sans approche sexuelle. C'est affirmer la seule possibilité de la contamination par le mode vénérien.* Tel est le dilemme.

En ce qui concerne la Trichomonase des adultes vierges, PETER a été l'un des premiers à en signaler la possibilité, mais avec une fréquence très faible. Cet argument, écrit il, n'infirme en rien la théorie du mode vénérien de contamination. Il a observé *« que de nombreuses vierges infestées par le T. V. se soustraient par leurs mensonges et leurs dissimulations au jugement épidémiologique du médecin »*. Il a recueilli des confidences, comme la plupart des gynécologues, sur les *« jeux sexuels cachés »*. Il a pu *« rencontrer les T. V. sur la peau, sur une grande largeur autour des parties génitales, sur le pubis, dans les plis génitaux fémoraux, sur les parties internes des cuisses »*. Il ne faut pas oublier non plus, écrit PETER, les pratiques homo-sexuelles.

Travaux de divers auteurs

Des cas de Trichomonases néo-natales, par contamination *« au passage »* ont été publiés par Trussell et coll., Olteret McMeil. Bedoya a obtenu les confessions de cinq femmes non déflorées quant à leurs relations sexuelles incomplètes et *« il commence à douter très sérieusement de la réelle virginité des célibataires qui présentent des T V »*

Lee Buxton sur 147 vierges de 20 à 22 ans dans son groupe d un Collège, n a pas découvert un seul cas de Trichomonase.

Siboulet écrit que dans plus de 80 % des cas de vierges infestées l'interrogatoire préciserait qu elles aient eu l expérience du coït *ante portas*

Katsunuma a publié un cas de Trichomonase chez un garçon de 3 ans avec balanite et urétrite. Keutel signale que Strain Asavskij Coutts en ont trouvé chez de jeunes garçons. Siboulet (Symposium Reims) rapporte un cas chez un enfant de 9 ans. Mais ces observations constateraient que l'infestation chez les petits garçons est encore plus rarissime que chez les petites filles.

Parmi les arguments encore employés on prétend, *mais nous ne disposons d'aucune documentation sur ce point* que l on aurait décelé des cas de Trichomonase chez des religieuses. Si le fait est confirmé, il conviendrait de savoir à quel âge a eu lieu l entrée dans les ordres. Notre connaissance sur la durée de la trichomonase féminine non traitée est encore plus imprécise que chez l'homme. Nous sommes personnellement persuadé qu elle est extrêmement longue et qu elle peut durer toute la vie. Nous avons soigné le mois dernier une bonne vieille âgée de 78 ans dont le mari est décédé il y a 48 ans cette brave femme très disgraciée physiquement, d une moralité hors de tous soupçons n a jamais approché d'autre homme que son époux or elle présente depuis de longues années une leucorrhée sanguinolante avec une forme de Trichomonase pseudo-cancéreuse où les flagellés fourmillent. Selon toute vraisemblance elle est parasitée depuis près d'un demi-siècle, et si elle était entrée dans les ordres à 30 ans, il n en serait pas autrement. C'est la même remarque que l on peut faire à Buxton quand il pense que les groupes de prisonnières ou d'aliénées qu'il a examinées ont trouvé la source de leur contamination pendant leur abstinence forcée.

Résumé

Nous pensons avoir présenté une documentation suffisante pour affirmer les points suivants

1 Les sources de contamination extra-sexuelles n ont pas fait leurs preuves biologiques – une analyse logique les rend tout à fait improbables.

2° La Trichomonase masculine est, à la lumière des investigations récentes et des techniques rigoureuses, aussi fréquente que la Trichomonase féminine.

3° Les partenaires d'un couple sont également infestés dans la grande majorité des cas.

4° Les prostituées, lorsqu on examine à la fois leur tractus urinaire et leur tractus génital, sont en grande majorité parasitées par le T V

5 Le temps d'incubation chez l'homme après un coït infestant a pu être déterminé.

6° Les petits enfants, garçons et filles, sont indemnes, quand ils 'ont pas été souillés par l approche sexuelle.

7° La rare Trichomonase des adultes vierges peut souvent s expliquer par des pratiques homosexuelles ou des manœuvres sante portes ».

Nous soumettons au Symposium de Montréal ces conclusions à la critique.

Lors du Symposium de Reims elles n ont pas entraîné l'adhésion sans réserve. Il nous est apparu qu un certain nombre de nos collègues craignaient les conséquences d'une proclamation à caractère officiel, qui appellerait la Trichomonase une maladie vénérienne. Cette prudence se devine dans le texte présenté par la Commission chargée de conclure. Ce texte est le suivant:

«Les membres du Symposium sur les infestations à Trichomonas considèrent

1° Que cette parasitose est dans la majorité de cas transmise par contact sexuel.

2° Que du point de vue de la santé publique le mode de contamination doit être bien mis en valeur et que des moyens financiers doivent être prévus pour des recherches sur ce sujet comme pour toutes les autres maladies contagieuses.

3° Que par ailleurs en attendant de nouvelles précisions sur le retentissement pathologique plus ou moins sévère, il est préférable de ne prendre que des mesures officielles qui ne puissent inquiéter le public.

4° Que dans la recherche des partenaires on doit éviter d'utiliser la dénomination péjorative de maladie vénérienne.

Les membres du Symposium considèrent l'importance sociale de la Trichomonase et la nécessité de rechercher et de traiter en même temps les partenaires pensent qu il est utile d'étudier cette infestation en tant que maladie vénérienne Ils souhaitent le développement de centres de recherche et de traitement dans toutes les disciplines intéressées par la Trichomonase et la création sous les auspices d'un organisme sanitaire international d'un centre d'information pour la lutte contre cette parasitose.

Nous souhaitons, nous, que les membres du Symposium de Montréal marquent un progrès de plus, en décidant de démasquer officiellement la plus fréquente des maladies vénériennes de l'actualité. Il n est plus temps de mener une politique de l'autruche, en face d'un fléau qui, sans semer la terreur comme l'ont fait la gonococcie et la syphilis, à des incidences sur l'harmonie conjugale, sur le psychisme féminin et sur nos finances publiques par l'abus de thérapeutiques inopérantes quand le diagnostic n est pas connu.

Summary

The author reviews the various stages in the development of our knowledge and of the study of human trichomoniasis.

(1) The spoken and written word of the pioneers who had asserted the pathogenic role of T vaginalis was not heeded as would have been desirable.

(2) The important publications of Feo and Blanchard (1944), Ra E. T (1947), Harkness (1950), Cha ar and Chatellier (1951), Candiani (1953) spread the concept in many countries.

Recession of gonococcal infection and pure culture techniques definitely demonstrated the pathogenicity of the flagellate.

(3) Symposia are convened, giving rise to discussion and exposition of the problems

in 1954 at Monaco;

in 1955, at New York University College of Medicine;

in 1957 at Reims.

From then on publications become quite numerous, investigators the world over endeavoring to solve the enigmas of urogenital trichomonad infection in males and females.

In 1959 the Montreal Symposium.

The author then defines present-day epidemiological concepts, criticises the protocols of many of the studies and asks that the Symposium suggest to investigators that they accept standardization of signs leading to the detection of T. vaginalis, of which he outlines the main features. He would also like to see the authors describe in their publications the methods of detection used.

In the second part the author deals with the major factors of contamination.

He definitely rejects any possibility of auto-infection of gastrointestinal origin after having presented all the arguments which militate against this theory: difference in the incidence, experimental inoculation, specificity of human trichomonads.

The possibilities of extrasexual contamination are analysed with skepticism which, the author admits, increases with his experience.

Finally the greater part of the report is devoted to the demonstration of the practically exclusively venereal mode of contamination. All arguments lead to the concept that human, like bovine, trichomoniasis is venereal disease. It therefore behoves the Montreal Symposium to make representations to the public authorities so that the logical conclusions be drawn and measures against the disease be officially adopted in all countries.

Zusammenfassung

Die außersexuellen Ansteckungsquellen sind biologisch nicht gesichert.

Die männliche Trichomonas ist nach den letzten Untersuchungen ebenso häufig wie die weibliche. Beide Partner werden in der Mehrzahl gleichmäßig befallen.

Die Prostituierten weisen meistens Trichomonas im Urogenitaltrakt auf.

Die Inkubationszeit nach einer Cohabitation konnte beim Manne bestimmt werden.

Kleine Kinder (Mädchen wie Knaben) sind frei von Trichomonas, falls sie nicht durch sexuelle Annäherung infiziert worden sind. Die seltene Trichomonas der Jungfrau kann durch Homosexualität oder inkomplette Cohabitation erklärt werden.

Es werden dem Symposion verschiedene Punkte der Beurteilung empfohlen.

Inoki, S., Nakanishi, K. and Nakabayashi, T. Electron microscopic observations of trichomonas vaginalis employing the thin-section technique. Proc. 1st Canad. Symp., Montreal 1959. Gynaecologia [illegible] (Suppl.) [illegible] (1960)

Department of Parasitology Research Institute for Microbial Diseases,
Osaka University Osaka, Japan

Electron Microscopic Observations of Trichomonas vaginalis Employing the Thin Section Technique

Étude du trichomonas vaginalis au microscope électronique par la technique des coupes minces

Elektronenmikroskopische Beobachtungen von Trichomonas vaginalis bei der Anwendung der dünnen Schnitttechnik

SHOZO INOKI KENICHI NAKANISHI AND TOSHIO NAKABAYASHI

For more than a decade, INOKI and his associates have been concerned with the study of *Trichomonas vaginalis* The results hitherto obtained include several fields such as animal transmission, chemotherapy metabolism and genetics. Above all, however, it should first be mentioned that fatal or severe infections were successfully established in mice with the pure culture of this parasite, accompanying either ascites or liver abscess (INOKI AND HAMADA, 1952) These data have recently been confirmed not only by Japanese (IWAI, 1957), but also by American scientists (REARDON AND JACOBS, 1958). In regard to genetics it was important to learn that the mouse-passed *T vaginalis* mentioned above had already changed its characters to assume those of *Trichomonas foetus* In parallel with these experiments, the fine structures of this parasite were investigated by the electron microscope. A preliminary report on electron microscopic observations of *T vaginalis* was presented by INOKI AND HAMADA (1953) at the Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene held at Louisville, Kentucky U S.A. However that report merely presented briefly the results obtained by ordinary electron microscopy showing the superficial morphology of both flagellum and exostyle in the original and the mouse-passed parasites. Since then, no similar publications have been encountered on this parasite. This paper is to report further results achieved by the thin-section technique.

Method T vaginalis (Strain TV 12) cultured in V bouillon (INOKI AND HAMADA 1953) for 48 hours was harvested by centrifuging at 1500 r p.m. for 5 minutes. The organisms were then transferred to 1% osmic acid buffer (pH 7 4 or 5 6) and left in an ice box for 30 minutes for fixation. The cells thus prepared were dehydrated by serial dilutions in alcohol without washing and embedded in methacrylate resin (containing 80% n-butyl-methacrylate and 20% methyl methacrylate) using 3% p-chlorobenzoyl peroxide as a catalyst. Sections were made with a glass knife in a Porter Blum Serial 401 microtome, and observed under an HU 6 type (under 50 KV) or HU 10 type (under 100 KV) electron microscope.

Results The nucleus of this parasite is enclosed in the nuclear membrane formed of two distinct layers (Fig 1 C), and its discontinuous profiles suggests the presence of pores through the membrane (Fig 1 arrow) This structure is quite similar to that described in mammalian cells (WATSON, 1954) Inside the nucleus, some structures are differentiated, but it was difficult to determine what they are (Fig 1). The periphery of the cytoplasm forms a distinct cell wall (periplast) (Fig 1 D), which contains no fibrils such as those known in both Leishmania (NAKANISHI, 1956, PYNE, 1958) and Trypanosoma (KLEINSCHMIDT 1951). Within the cytoplasm, several kinds of structures are seen very clearly Round granules ranging from 5 to 12 mμ in diameter are visible in the cytoplasm, some of which are dense (Fig 2, A) while others are less dense (Fig 2, B). Presently it is unknown what they are, but it is evident that they are not the mitochondria judging by their fine structures. This is quite consistent with the data obtained by biochemical studies on carbohydrate metabolism in trichomonads (NINOMIYA AND SUZUOKI, 1952 WIRTSHAFTER ET AL. 1956 RYLEY 1955) What is probably the Golgi apparatus (or zone) located near the nucleus was also found, containing lamellar components about 20 mμ in width (Fig 1 A). Vacuoles of different sizes are visible surrounded by a distinct dense wall respectively (Fig 1 E) It is further learned that the parasite has a number of endoplasmic reticulums in the cytoplasm, each of which consists of a relatively light center surrounded by a dense thin membrane with fine granules on the outside, as pointed out in metazoa by PALADE AND PORTER (1954) (Fig 1 F).

It was particularly interesting to have found the ribbon-like structures stretching through the cytoplasm with many dense transverse stripes at the regular interval of about 30 mμ (Fig 4 B Fig 5, B



Fig. 1 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing Golgi apparatus (A), nucleus (B), nuclear membrane (C), periplast or cell wall (D), vacuoles (E), endoplasmic reticulum (F) and pore through the nuclear membrane (arrow).

Fig. 1 Coupe ultra-fine de trichomonas vaginalis montrant l'appareil de Golgi (A) le noyau (B) la membrane nucléaire (C) le périplaste ou paroi cellulaire (D) les vacuoles (E) le réticulum endoplasmique (F) et une pore traversant la membrane nucléaire (flèche)

Fig. 1 Ein ultradünner Schnitt von Trichomonas vaginalis, darauf und ersichtlich der Golgiapparat (A), der Kern (B), die Zellmembranen (C) die Zellwand (D), Vacuolen (E), Endoplasma reticula (F) und eine Pore durch die Zellmembran (Pfeil).



Fig. 2 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing dense granules (A), less dense granules (B) and axostyle (C)

Fig. 2 Coupe ultra-fine de trichomonas vaginalis montrant en évidence de granulations denses (A) d'autres moins dense (B) et l'axostyle (C)

Fig. 2 Ein ultradünner Schnitt von Trichomonas vaginalis der dichte Granula zeigt (A), weniger dichte Granula (B) und den Zentralfaden (C).

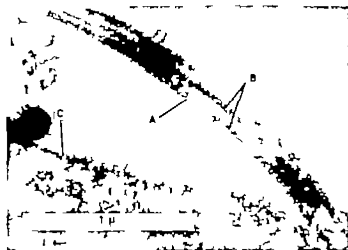


Fig. 3 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing longitudinal cut face of the flagellum. A. flagellum B. fibrils, C. periplast.

Fig. 3 Coupe ultra-fine de trichomonas vaginalis montrant une section longitudinale du flagelle A flagelle B fibrille C periplaste

Fig. 3. Ein ultradünner Schnitt der Trichomonas vaginalis, einen Längsschnitt des Flagellums zeigend. (A) Flagellum, (B) Fibrillen, (C) Periplast.



Fig. 4 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing two transverse cut faces of the flagella (A), collagen fibril (B) and enlarged dense granule (C).

Fig. 4 Coupe ultra-fine de trichomonas vaginalis montrant 2 sections transversales du flagelle (A) une fibrille de collagène (B) et une grosse granulation dense (C)

Fig. 4 Ein ultradünner Schnitt der Trichomonas vaginalis, zwei transversale Schnitte der Flagella (A), Kollagenfibrille (B) und vergrößerte dichte Granulation (C) zeigend.



Fig. 5 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing three transverse cut faces of the flagella (A) and collagen fibrils (B).

Fig. 5 Coupe de trichomonas vaginalis montrant trois sections transversales du flagelle (A) et des fibrilles de collagène (B)

Fig. 5. Ein ultradünner Schnitt der Trichomonas vaginalis, drei transversale Schnittoberflächen der Flagella (A) und Kollagenfibrillen (B) zeigend.



Fig. 6 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing collagen fibrils A and B collagen fibril, C periplast or cell wall.

Fig. 6. Coupe ultra-fine de trichomonas vaginalis montrant de fibrille de collagène A et B fibrille de collagène C périplaste ou paroi cellulaire

Fig. 6. Ein ultradünner Schnitt der Trichomonas vaginalis, Kollagenfibrillen zeigend. (A) und (B) Kollagenfibrillen (C) Periplast oder Zellwand.

Fig 6 A and B) They seem to arise from the base of the flagella (Fig 4 Fig 5) and extend to the periplast of the body (Fig 6 B) From their structure, the organella demonstrated must correspond to the collagen fibrils in metazoa (GROSS, 1956) and play some role in movement. For some reason, the axostyle was rarely found in the section but the suspected axostyle demonstrated was surrounded by a clear limiting membrane and contained fine, dense granules and stripes (Fig 2, C). There is no fundamental morphological difference between the flagellum of *T vaginalis* and *Leishmania donovani* The flagellum of *T vaginalis* consists of an axoneme covered by a sheath, the former containing ten pairs of fibrils, one central and nine peripheral (Fig 3 A and B Fig 4 A).

The experiment reported here is not yet completed, but this type of study will be necessary to relate the physiology and morphology of the protozoa.

Summary

Ultra-thin sections of *Trichomonas vaginalis* from V-bouillon (INOUE and HAMADA, 1953) were examined by electron microscope. The nuclear membrane is formed of two distinct layers with discontinuous profile suggesting the presence of pores in the membrane. The periphery of the cytoplasm forms distinct cell wall or periplast. Several kinds of structures are clearly distinguished within the cytoplasm Round granules 5 to 12 mμ in diameter are usually observed, some dense and some less dense. The Golgi apparatus near the nucleus, and vacuoles of different size are also seen. Collagen fibrils are very clear and they are likely to connect the base of the flagellum with the surface of the body Mitochondria are not found and this is supported by biochemical results. An endoplasmic reticulum of the type reported by PALADE is seen. Small granules and stripes are observed in presumably oblique section of the axostyle. The flagellum consists of an axoneme and covering sheath Ten pairs of fibrils, one central and nine peripheral, are contained in the axoneme

Résumé

Dans la présente étude des coupes ultra-fines de T V cultivés sur milieux bouillon-V furent faits systématiquement (INOUE ET HAMADA, 1953) et ont permis les résultats suivants

Le noyau du parasite est enfermé dans la membrane nucléaire formée de deux couches distinctes et son profil discontinu suggère l'existence de pores dans cette membrane.

La périphérie du cytoplasme forme une paroi cellulaire distincte (ou périplaste), ne contenant pas de fibrilles telles que celles que l'on connaît chez les leishmanias et les trypanosomes.

Dans le cytoplasme, on peut observer très nettement plusieurs sortes de structures. Les granules ronds de 5 mμ à 12 mμ de diamètre sont ordinairement visibles, certains

denses, d'autres moins denses; on peut également observer ce qui est probablement l'appareil de Golgi situé près du noyau, et des vacuoles de tailles diverses.

Des fibrilles de collagène avec plusieurs bandes transversales sont également visibles, semblant relier la base du flagelle et le périplaste.

On n'observe pas de mitochondries. Ce qui est conforme aux résultats obtenus par les études biochimiques sur le métabolisme des hydrates de carbone.

On peut ensuite constater que le parasite a un réticulum endoplasmique de structure semblable à celle décrite par PALADE.

Cette étude montre également une section probablement oblique de l'axostyle dans laquelle on peut observer à la fois de petits granules et des bandes.

Le flagelle consiste en un filament axial couvert d'une gaine; le premier contenant dix paires de fibrilles, l'une centrale, les neuf autres périphériques.

Zusammenfassung

Ultradünne Schnitte von Trichomonas vaginalis von einer V. Bouillon wurden mit dem Elektronenmikroskop untersucht. Die Kernmembran wird durch zwei deutliche Schichten gebildet, und die Anwesenheit von Poren in der Membran ist anzunehmen. Die Peripherie des Cytoplasmas bildet eine unterbrochene Zellwand, den Periplast. Bestimmte Strukturen sind im Cytoplasma zu erkennen: runde Granula von 5–12 mμ im Durchmesser werden gewöhnlich beobachtet. Der Golgiapparat liegt nahe dem Kern, und verschieden große Vacuolen werden beobachtet. Collagene Fibrillen sind deutlich sichtbar; sie verbinden wahrscheinlich die Basis des Flagellums mit der Körperoberfläche. Mitochondrien werden nicht beobachtet. Ein Endoplasmareticulum vom von PALADE beschriebenen Typus wird beobachtet. Das Flagellum besteht aus einem Axialfaden, der von einer Hülle umgeben ist. Der erstere weist zehn Paare von Fibrillen auf, eines zentral und die anderen peripher.

Lang, W. R.; Fritz, M. A. and Menduke, H.: Bacterial and mycotic components of trichomonas vaginalis vaginitis.
Part 1. Canad. Symp. Montreal 1959. Gynaecologia [illegible] (Suppl.) 35–42 (19[illegible])

From the Department of Obstetrics and Gynecology and the Department of Biostatistics, Jefferson Medical College and Hospital, Philadelphia, Pennsylvania.

Bacterial and Mycotic Components of Trichomonas vaginalis vaginitis

La flore bactérienne et mycotique dans les vaginites à trichomonas vaginalis

Bakterielle und mykotische Komponenten bei der Trichomonas vaginitis

WARREN R. LANG, MARY ANN FRITZ* and
HYMAN MENDUKE** Philadelphia, Pa.

For academic purposes and for aid in the selection of rational therapy it is expedient to evaluate cases of vaginitis thoroughly utilizing cultural technics whenever possible. This report presents some of our findings utilizing this approach.

Material and Methods

The scheme of evaluation followed during the past two years in the Vaginitis Clinic of The Jefferson Medical College Hospital is outlined in Table I. Note, however, that cultures for pleuropneumonialike organisms or for viruses were not performed.

Table I

Evaluation of Vaginitis

Clinically by history and pelvic examination.
Wet smear.
Gram stain.
Cultures.
- Simplified trypticase serum medium for trichomonads
- Modified Sabouraud' medium for fungi
- Thioglycollate medium without indicator.
- Differential media as required.

Initially a careful history was taken and pelvic examination, including visualization of the vagina and cervix, was carried out on all patients Wet smears were obtained by inserting a cotton-tipped applicator into the posterior fornix. The applicator was then placed in 2.0 ml. of 0.85% salt solution the secretions were then examined immediately under low and high power Simplified trypticase serum medium (KUPFERBERG et al.) was also inoculated directly to culture for trichomonads Sabouraud's medium, pH 4 containing penicillin and streptomycin, was inoculated for fungi Finally 8.0 ml. of sodium thioglycollate medium were inoculated for bacterial study This medium was incubated for twelve hours at 37 C subcultures were made to two plates containing 5% sheep blood, one of which was incubated aerobically and the other anaerobically Phenyl-ethyl alcohol medium with 7% blood added, MacConkey's medium, and tellurite glycine agar were also utilized (ZEBOVITZ et al.).

Table II

Patient Material
(199 Cases)

Clinic	189		
Pregnant	136		
White	10	Negro	126
Nonpregnant	53		
White	8	Negro	45
Private	10		
Nonpregnant	10		

The patient material is briefly summarized in Table II In the manner described above, a total of 199 consecutive cases was studied, each case having been previously untreated or at least recently untreated. Of the 199 cases reported upon, ten were private patients

Table III

Age of Patients

Age	Number of Patients
10–19	44
20–29	98
30–39	39
40–49	14
Over 50	4
	199

of the senior author. Altogether, approximately three-fourths of the patients were pregnant, and more than three-fourths were negroes. It was not intended to report an incidence study of *Trichomonas vaginalis* or of *Candida* sp. in the clinic population.

The ages of the patients are outlined in Table III. Note that most were in the childbearing years.

Results

Table IV shows a breakdown of our 199 cases by cultural technics. It is interesting that in one-third (62 cases), both *Trichomonas vaginalis*

Table IV

Diagnoses by Culture

Trichomonal vaginitis	86
Candidal vaginitis	43
Trichomonal and Candidal vaginitis	62
Other types	8
	199

and *Candida* sp. were found. In 1956 PACE AND SCHANTZ stated that such a combination is quite rare. Our results disagree with this opinion, but it is quite possible that we are dealing with a different type of patients. JOHNSON AND MAYNE reported an incidence of this combined infection in 9 8% of pregnant women, and felt that more negroes than whites harbored both infections, not from any racial predilection but due to differences in mode of living and hygiene. FEO, of our institution, reported that 3 0% of 200 pregnant white women had trichomonads and fungi concurrently in saline preparations of vaginal secretions, while 12.2% of 500 pregnant negro women harbored the organisms together BLAND AND RAKOFF in 1936 of the same institution, using stained smears for mycotic elements and wet smear preparations for trichomonads, noted the association in 6.9% of 600 patients. BARRETTO et al. found mycotic elements and trichomonads present together in 5% of wet smears of 742 clinic patients the overall incidence of trichomoniasis was 40%.

Grading of Flora

An attempt to ascertain differences in bacterial components of vaginitis was made utilizing the Schroeder method of grading gram-

stained smears of vaginal secretions. (Grade I signifies only lactobacilli, Grade II lactobacilli and other bacteria, Grade III bacteria other than lactobacilli.)

Table V

Clinical Trichomonal Vaginitis
(77 Cases)

	Pregnant	Nonpregnant
Gr. I	4	3
Gr. II	24	7
Gr III	16	23
	44	33
Candida Cultured	(19)	(2)

Table V summarizes the results in those cases which clinically had full-blown *Trichomonas vaginalis* vaginitis with a wet smear showing motile trichomonads, but no mycotic elements. The incidence of Grade I flora was roughly the same in pregnant and nonpregnant women. Among pregnant women, Grade II predominated Grade III predominated in nonpregnant women. *Candida* were cultured more frequently in pregnant (43%) than in nonpregnant patients (6%).

Table VI

Clinical Candidiasis
(73 Cases)

	Pregnant	Nonpregnant
Gr. I	26	4
G II	17	4
Gr. III	20	2
	63	10
Tv Cultured	(36)	(4)

Table VI gives the Schroeder classification in clinical vaginal candidiasis in which hyphae were present by wet smear The striking feature was the high incidence of Grade I flora. The incidence of positive Trichomonas cultures in clinical candidiasis was comparable to the number of positive *Candida* cultures in clinical trichomoniasis. This is at variance with the work of Kostic who found a higher

Table VII

Relationship of Clinical Diagnoses and Cultures in Mixed Trichomonal-Candidal Infections
(62 Cases)

20 were diagnosed correctly	31.4%
31 were diagnosed as trichomonal vaginitis	49.2%
9 were diagnosed as candidal vaginitis	14.2%
2 were not diagnosed	5.0%

incidence of *Candida* in trichomonal infections than trichomonal in candidal infections.

Table VII summarizes, as a matter of interest, our clinical impressions in the 62 cases in which both trichomonads and *Candida* were present by culture. Most of these women were pregnant. 32% were diagnosed correctly as trichomoniasis plus candidiasis 49% were diagnosed clinically as trichomonal vaginitis, while 14% were thought to be candidiasis. No clinical impression was recorded in 3%. The results of Schroeder classification in all our pregnant patients are expressed in percentages in Table VIII. These differences are statistically significant. In trichomoniasis, Grade II flora predominated Grade I was seen infrequently In candidiasis, Grade I was found often. Peculiarly when both parasites were present, Grade III pre dominated this may have been a function of the small number of cases.

Table VIII

Vaginitis with Pregnancy
(Percentage Incidence in 132 Cases)

Grade	T	Candida	Tv-C
I	9%	41%	21%
II	55%	27%	27%
III	36%	32%	52%
	100%	100%	100%

Bacterial Cultures

Table IX lists the types of bacteria cultured in pregnant and non-pregnant women with trichomoniasis. There was no significant difference between the two groups in incidence of lactobacilli This

Table IX

Types of Bacteria Cultured in Trichomoniasis
(Percentage Incidence in 86 Cases)

	Pregnant (43)	Nonpregnant (43)
Lactobacillus sp.	56%	35%
Gram-negative enteric rods	28%	51%
Fecal streptococci	65%	40%
Staphylococcus sp.	53%	16%

organism was cultured in almost one half of the patients. The presence of gram-negative enteric rods bore no observable relation to pregnancy They were found in forty percent of women with trichomoniasis. Fecal streptococci were found in about two-thirds of pregnant women but in only forty percent of nonpregnant women, a difference which is statistically significant at the 0 05 level. There was a highly significant relationship between pregnancy status and incidence of staphylococci cultured (probability of chi-square less than 0 001). Staphylococci were found in approximately half the pregnant women the organism was cultured in only one-sixth of the nonpregnant women. Although usually clinically insignificant, it should be recalled that should the staphylococci be coagulase-positive and antibiotic resistant, a vaginitis may result (LANG et al.). *Hemophilus* sp. and strict anaerobes were cultured rather infrequently

Table X

Types of Bacteria Cultured in Pregnancy
(Percentage Incidence in 132 Cases)

	T (43)	C (89)	T+C (132)
Lactobacillus sp.	56%	73%	70%
Gram-negative enteric rods	28%	24%	29%
Strict anaerobes	5%	2%	3%
Streptococcus faecalis	60%	33%	62%
Hemophilus sp.	2%	0%	7%
Staphylococcus sp.	53%	42%	43%
Others	4%	2%	4%

In Table X a resume of the incidence of groups of common bacteria found by culture is given. Only pregnant women were included since the nonpregnant women were too small in number for statistical evaluation. There is no evidence that lactobacilli are present

in varying frequency in candidal, trichomonal or candidal-trichomonal infections, the probability of chi-square being less than 0.3 The lactobacilli were cultured in two-thirds of the women.

Fecal streptococci, both hemolytic and non-hemolytic, were present by culture more often in association with trichomonads and in mixed trichomonal than in candidal infections (probability of chi square less than 0.02). In candidal infections they were cultured in one-third of the cases. In both trichomoniasis alone and in combined infection, the incidence was almost twice as high. This higher incidence is in line with reports of others (LANG et al., STEIN AND COPE, CURTIS, HIBBERT).

Enteric rods were present in one-fourth of all pregnant patients, and the differences are not significant. There was no significant association between the presence of staphylococci and the type of infection. Staphylococci, both hemolytic and non-hemolytic, and coagulase-positive and negative, were present in almost one-half of the pregnant women. Strict anaerobes, *Hemophilus* sp., and other organisms were encountered too infrequently to comment upon.

Summary

(1) An attempt has been made to relate statistically the presence of fungi and various types of bacteria in trichomonal infections. A total of 199 pregnant and nonpregnant women has been studied.

(2) Pregnancy seems to be associated with grade of flora "lower" than that found with nonpregnant women with trichomonal vaginitis.

(3) Contrary to the findings of some investigators, the combination of trichomonads and *Candida* was seen quite frequently. Even when only one organism was apparent clinically the other organism was often present by culture. This was especially true in pregnancy when in approximately one-half of the cases the other microorganism was found by culture.

(4) Fecal streptococci, both hemolytic and non-hemolytic, and staphylococci were cultured more frequently in pregnant women than in nonpregnant women with trichomonal vaginitis.

(5) In pregnancy lactobacilli were cultured in two-thirds, enteric rods in slightly more than one-quarter and staphylococci in somewhat less than half of all women, for all types of infection (trichomonal, candidal, trichomonal-candidal combined). Streptococci were cultured in one-third of the women with candidal infection the incidence was almost twice as high in trichomonal and in mixed trichomonal-candidal infections. Strict anaerobes, *Hemophilus* sp. and other types of organisms were detected rather infrequently

Résumé

1 Les auteurs ont tenté d'établir statistiquement la relation entre la présence de champignons et de divers types de bactéries dans les infections à trichomonas. 199 femmes enceintes ou non ont été examinées.

2° La grossesse semble accompagner d'une flore de qualité «plus faible» que celle trouvée chez les femmes non enceintes atteintes de vaginites à trichomonas.

3° Contrairement aux résultats de quelques chercheurs nous avons assez souvent rencontré des trichomonas en même temps que du *Candida*. Même lorsqu'un seul des deux était cliniquement décelable, la présence de l'autre pouvait être mise en évidence par culture. Cette remarque fut particulièrement valable pour les femmes enceintes chez lesquelles l'autre micro-organisme fut trouvé par culture dans la moitié des cas environ.

4 Le streptocoque fecalis, hémolytique et non hémolytique, et des staphylocoques furent mis en évidence par culture plus fréquemment chez les femmes enceintes atteintes de vaginite à trichomonas que chez les femmes non enceintes.

5° Des bacilles lactiques furent mis en évidence par culture chez les deux tiers environ des femmes enceintes, des bâtonnets entériques chez un quart environ et des staphylocoques dans un peu moins de la moitié d'entre elles, dans tous les types d'infections (à trichomonas, à candida, ou les deux associés); des streptocoques furent trouvés par culture chez un tiers environ des femmes atteintes d'infection à candida mais le pourcentage fut presque le double dans les infections à trichomonas ou dans les infections mixtes. Les anaérobies strictes, *Haemophilus* sp. et autres types d'organismes, furent trouvés plutôt rarement.

Zusammenfassung

199 schwangere und nichtschwangere Patientinnen wurden untersucht; die schwangeren Patientinnen wiesen eine schwächere Flora auf. Im Gegensatz zu anderen Autoren war die Kombination von Trichomonas mit Candida hier ziemlich häufig zu sehen.

Haemolytische und nicht haemolytische Streptokokken und Staphylokokken wurden häufiger bei schwangeren Frauen in der Kultur gewonnen als bei nichtschwangeren Frauen mit Trichomonas. In der Schwangerschaft wurden die Lactobazillen in $^2/_3$ der Fälle gezüchtet, Entrokokken etwa bei einem Viertel, und Staphylokokken bei etwas weniger als der Hälfte aller Frauen. Streptokokken wurden bei / der Frauen mit Candidainfektion gezüchtet, bei Frauen mit Trichomonas oder gemischter Infektion war der Befall etwa doppelt so hoch.

McEwen, D. C.: Common factors in trichomonas vaginitis. Proc. 1st Canad. Symp. Montreal 1959.
Gynaecologia 149 (Suppl.) 63–69 (1960)

Common Factors in Trichomonas vaginitis

Les facteurs communs de la vaginite à trichomonas

Allgemeine Gesichtspunkte über die Trichomonas vaginitis

Donald C. McEwen Regina, Saskatchewan (Canada)

In April 1958, the Report to be given today was prepared for a Refresher Course in Gynaecology to General Practitioners and Specialists.

This article has recently been published in the Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire, but it is hoped that its repetition today will not detract from what is believed to be an insufficiently discussed aspect of trichomonas and its influence on those unhappy women who are its victims.

On reviewing the original study based on another year's experience, the author believes no basic change in text is warranted, expressing as it does his convictions as to some of the common factors which must be considered in any discussion of trichomonas vaginalis vaginitis.

The organization of this Meeting will testify that trichomonas vaginitis continues to challenge the gynaecologist as it has done for many years. High in incidence, variable in cure, and frequent in recurrence, our reaction to its problems is often one of frustration and annoyance. Frustration that the latest "curative drug" is no more efficient than the last, annoyance that a disease so well defined, described, and investigated, continues to humiliate the most skilled consultant, for his success in treatment is frequently no greater, and sometimes less, than that of the family physician.

The challenge of trichomonas vaginitis to our specialty is at least threefold. First, the world is filled with women who are miserable because of trichomonas. Second, gynaecologists have been ignoring its problems while refusing to accept such imperfect results in other

commonly seen diseases. Third, the economic wastage of trichomonas is appalling The drug market today is glutted with a variety of local and oral preparations, many efficient and safe trichomonacidal agents, yet each of us is aware that cures are inconsistent and often fleeting, and in the profession there remains confusion, for the specific preparation is not on our pharmacist's shelf As medical practitioners we have compounded this confusion, adding a curious assortment of vaginal douches, some acid to acidify some sweet smelling to purify and some explosive, possibly to pacify More recently husbands have been incriminated. The contraceptive makers, quick to spot a good thing, have filled our medical journals with advertisements, designed to convince the doctor who does not prescribe such products, that he is contributing to failure of cure, and certainly to recurrence. The result of all this has been scepticism amongst the medical profession, and a realization that somewhere the jigsaw puzzle is still incomplete. Quoting the latest volume of British Obstetrical and Gynaecological Practice, BOURNE (1955) states that 'though it is possible to eradicate the organism and abolish the discharge and all the local discomfort within a day or two by *treatment with almost any suitable antiseptic*, recurrence after a week or months is only too liable."

One of the most significant papers on trichomonas vaginitis was written by MOORE AND SIMPSON in 1954 on "The Emotional Components in Trichomonas Vaginitis." They regard "trichomonas vaginitis as a psychosomatic symptom which occurs as a result of changes in vaginal physiology which are produced by emotional stress." They accept the trichomonad as a specific infecting agent, but hold that the organism is incapable of producing symptoms, except when the vagina is conditioned by the effects of disturbed emotions"

Elsewhere in the literature, reference to the highly-strung nervous woman was made by GREENHILL as long ago as 1931 but the paper *by MOORE AND SIMPSON (1954) was the first to state categorically* an aspect of this disease which is true in a high proportion of cases.

Certain basic concepts of normal vaginal physiology and trichomonas vaginitis in general have been accepted in this discussion. Trichomonas is often a normal inhabitant in the vagina, just as it is of the rectum and mouth. Clinical infestation occurs when the Doderlein bacillus-glycogen lactic acid relationship is upset with elevation of vaginal pH frequently occurring or recurring with menses or soon after It has been well established that trichomonas vaginalis is a specific aetiological cause, and it is not similar to its

flagellate relatives, particularly the "Hominis" or intestinal strain. It has also been shown that the male can carry trichomonas vaginalis, but it is my own feeling that this aspect of both primary disease and recurrence is overemphasized, and in my own practice condoms are not advised as part of the overall method of treatment or prophylaxis

Long ago it was shown that the organism does not invade the endocervical canal. Trichomonas vaginitis is therefore a specific localized infection, the result of overwhelming multiplication of a flagellate that is a normal contaminant of many women s vulva and vagina. We will attempt to show that a common factor particularly in those cases that recur, is often present. This common factor is emotional tension, and in this series of 92 cases, was a prominent aspect of the problem in 70 Pregnancy associated with trichomonas vaginitis, has been deliberately excluded from this discussion because of the special problems arising and associated with adequate treatment at this time. Control of symptoms is usually possible in pregnancy but cure is seldom obtained until after the pregnancy has terminated.

In 92 cases, seen during the past four years, the cardinal symptom was leucorrhoea or irritation, associated with the presence of trichomonas. Table I shows the associated morbid conditions that were

Table I

Trichomonas vaginitis
(92 Cases)

Physiological	6
Significant cervicitis	17
Genital prolapse	7
Obesity	12
Emotional disturbance	70

apparent in these patients. It will be noted that 6 of 92 patients were considered otherwise normal, without evidence of organic or emotional disturbances. These patients were invariably acute, easy to cure, and free of remissions.

Chronic cervicitis with erosion was found in 17 patients and was treated concomitantly with diathermy or coagulation. Treatment is usually indicated for these lesions because cervicitis contributes to disturbed vaginal physiology

Associated genital prolapse in 7 patients was felt to contribute both

to difficulties in eradication and proneness to re-infestation. Prolapse was usually of the traction type with large areas of redundant skin, ideal for loculation of pools of trichomonads. Effective cure in these cases often requires plastic vaginal surgery

Obesity was significantly common, suggesting the emotional component as well as the excessive excoriation and perineal distress that forces these unhappy patients to seek medical care.

The *emotional disturbances* associated with trichomonas vaginitis, apparent in 80% of patients seen, are so characteristic of all phases of the disease, so consistent in episodes of relapse, that failure to assess or treat the psychological background of the patient has been largely responsible for the disappointing cure rate so characteristic of this affliction. Too often the obvious concern of these patients has been the fear of venereal disease or malignancy

Table II

Emotional Disturbances: Trichomonas vaginitis
(70 Cases)

Emotional instability	18
Sexual disturbance	
Unmarried mothers	7
Moral laxity	10
Frigidity dyspareunia	8
Divorce, Separation	3
Domestic tension	9
Social maladjustment	3
Post-partum syndrome	4
Religious pre-occupation	1
Reactive anxiety "medical"	7

Seventy patients, as shown in Table II were acutely or chronically disturbed. An attempt to classify the clinical types has been made, admittedly not in any scientific sense, as would be expected of our psychiatric colleagues, but more in a practical way as seen by a gynaecologist doing day to-day office practice.

(a) *Emotional instability* This is the most common group Fearful, tearful, resentful, insecure women, some were chronic nailbiters, many had been unable to solve their problems since childhood. These patients, given a lead, will say "I just can t relax" "Everything bothers me." With medical advice which does not recognize their basic trouble, they develop a fetish with regard to vulvar and vaginal

irritation. The least moisture drives them to carry out some form of perineal hygiene, and some will state that they bathe and douche many times a day. One patient said she douched every hour on the day prior to her initial visit. Obviously these patients need a great deal of understanding and reassurance. Some need psychiatric help but most can be assisted by simple reassurance.

Seven were reactive anxieties in delivered, unmarried mothers, 6 of whom had given up their babies, one had not, and the latter was now facing all the recognized problems of supporting a child in her parent's home at the age of eighteen.

(b) *Moral laxity* and reactive anxiety to fornication was the basic problem in 10.

(c) *Frigidity and dyspareunia* in 8 patients were the *causes* and *not* the results of chronic trichomonas vaginitis. Two patients were cured with simple plastic enlargement of the introitus. One, when first seen, had been insufflated by another gynaecologist five days a week for the previous month.

(d) *Divorce and separation* with resentment, frustration, regret, and depression, characterized the emotional reaction of three unhappy women.

(e) *Chronic domestic strife, social dissatisfaction, postpartum anxiety, religious preoccupation*, were less common, but nevertheless real problems in 18 patients.

(f) *Medical advice* based on a misunderstanding of the disease, of normal vaginal biology, or of the emotional vicissitudes of women, is the last, but certainly not the least, important aspect of this study.

The doctor is not wholly to blame. Each week in his office he reads a new advertisement, or is approached by a drug salesman who hands him samples of the latest cure-all for trichomonas. It is no wonder that he is confused as to the appropriate treatment. It is sometimes the doctor, however, who perpetuates the initial problem with advice such as "It is not a venereal disease, but you may have gotten it from your husband" and finally with the prescribing of a few vaginal suppositories and frequent douches the stage is well set for the patient's disease to become chronic and she then travels from one doctor to the next until frustration is complete. Often it is the "new doctor" who cures these patients. It is not that the particular drug he selects is any better, or that he necessarily has any greater information about the disease. It is simply a fact that he has the time at this stage in his career to get to know his patients better.

MOORE AND SIMPSON (1954) in their original paper suggest, quoting WOLFF "that this association of emotional disturbance and trichomonas vaginitis is a so-called 'protective reaction pattern." 'The mucosal surfaces of the body undergo changes in individuals under stress, characterized by vasodilatation, turgescence, and hyper secretion." They note that dermatologists have long appreciated the association of emotional stress and dermatological conditions, and the vagina is certainly stratified squamous epithelium.

This study confirms, in large measure, the paper of MOORE AND SIMPSON Obviously emotional factors are never the whole answer where there is a specific aetiological cause in an organic disease. For some time gynaecologists have had at their disposal many excellent trichomonacidal drugs. If we select those which are adequate to control the primary infestation, search out and remove such local lesions which may be contributing to disturbed vaginal physiology and, at the same time, recognize and treat the primary emotional disturbance which is characteristic of a large proportion of these patients our understanding of this disease, and our ability to control it will be immeasurably improved, and the obvious frustration of patient, doctor and those who write textbooks, will be a thing of the past.

Summary

Trichomonas is not only specific infestation, it is also disease of society affecting all social strata, all ages, all races, although more frequently the moderately well-off than the very poor I taxes the skill, and humiliates, occasionally the most skilled consultant, for his success in treatment is frequently no greater and sometimes less, than that of the family physician.

In spite of the availability of efficient trichomonacidal drugs, many physicians feel there is no specific cure. The author is not so much concerned with the choice of drug, but in more adequate appraisal, by physicians, of those common factors which are part of the "trichomonas syndrome"

Appreciating that many eminent specialists in this field disagree, he argues that the *role of the male in female trichomoniasis has been greatly over-emphasized.* It is felt that trichomonas vaginalis is normal contaminant of many women vulva and vagina, waiting favourable environment to flourish, and that it is not, therefore, venereal disease.

A review of ninety-two cases seen by the author is presented. Eighty per cent had profound and deep-rooted emotional disturbances. These disturbances are so constant, particularly in those patients that have chronic trichomonas that it is suggested, in agreement with MOORE AND SIMPSON (1954), that changes in the vaginal wall produced by emotional stress may be a predominant factor behind both primary clinical infestation, and recurrence in trichomonas vaginitis. Treatment, ithout proper assessment of the emotional background of the patient, is probably inadequate. Failure to cure patient

is not due to drug failure or reinfection by sexual partner, but is more probably an inability to change chronic emotional disturbance. "Curing the chronic nailbiter and the patient with chronic trichomonas is equally difficult.

Résumé

La Trichomonase n'est pas seulement une infestation spécifique, elle est aussi une maladie sociale atteignant toutes les couches de la population, à tout âge et pour toutes les races, bien que les personnes d'aisance moyenne soient plus souvent touchées que les très pauvres. Cette affection met à l'épreuve l'habileté professionnelle et humilie parfois le consultant le plus renommé, la réussite de son traitement n'étant souvent pas plus marquée, et quelquefois moindre, que celle du médecin de famille. Bien que l'on dispose de trichomonacides efficaces, beaucoup de médecins estiment qu'il n'existe pas de remède spécifique. L'auteur est moins intéressé au choix du médicament qu'à une plus juste estimation par les médecins de ces facteurs communs qui composent le syndrome de la Trichomonase.

Après avoir tenu compte du fait que de nombreux spécialistes éminents sont en désaccord dans ce domaine, il prétend que le rôle de l'homme dans la Trichomonase féminine a été très exagéré. Il estime que le trichomonas est un commensal normal de la plupart des vulves et des vagins, n'attendant que des conditions favorables pour se multiplier, et qu'il ne s'agit pas, par conséquent, d'une maladie vénérienne.

L'auteur présente 92 cas. 80% d'entre eux étaient des femmes atteintes de troubles émotifs profondément enracinés. Ces troubles sont si constants, spécialement chez les femmes atteintes de Trichomonase chronique, que l'auteur émet l'opinion, en accord avec MOORE ET SIMPSON (1954), que des changements dans la paroi vaginale provoqués par une agression émotive peuvent être un facteur primordial à la base de l'infestation clinique primitive d'une part, et des rechutes d'autre part. Tout traitement sera probablement inapproprié s'il ne tient pas compte d'une appréciation exacte du fond émotif de la malade.

L'échec du traitement n'est donc pas imputable au médicament ni à une réinfection par partenaire sexuel mais plus probablement à l'incapacité de changer un trouble émotif chronique. «Guérir un rongeur d'ongles chronique et une malade atteinte de Trichomonase chronique sont deux choses également difficiles.

Zusammenfassung

Die Trichomonase ist nicht nur eine spezifische Parasitenerkrankung, sondern auch eine soziale Erkrankung, die alle Bevölkerungsklassen, am häufigsten jedoch den Mittelstand befällt. Es handelt sich nicht um eine venerische Erkrankung. 80% der beobachteten 92 Fälle wiesen hochgradige psychische Störungen auf.

Kostić, P. Le trichomonas vaginal du tractus urinaire chez la femme. Proc. Int. Contr. Symp., Montreal 1959. Gynaecologia 149 (Suppl.) 70–75 (1960)

Hôpital de Gynécologie et d'Obstétrique de la ville de Belgrade
(Directeur: Prof. Petar Kostić)

Le trichomonas vaginal du tractus urinaire chez la femme

Trichomonas vaginalis in the Female Urinary Tract

Die Vaginaltrichomonas im Harnweg der Frau

Petar Kostić, Belgrade, Yougoslavie

L'on sait que le Trichomonas vaginal peut se localiser dans de nombreux foyers de l'appareil urogénital chez la femme aussi bien que chez l'homme et qu'il peut être présent non seulement dans les parties basses, superficielles, mais aussi dans les parties hautes de ce même appareil, tels la vessie, les uretères, les bassinets, le col et, parfois, les trompes. C'est pourquoi il importe dans l'étude du problème de la trichomonase de s'attacher précisément à ses localisations plus profondes, et cela pour des raisons qui intéressent le traitement autant que le diagnostic. Car si on omet d'explorer ces foyers et d'y détecter le parasite, les thérapeutiques les plus efficaces appliquées à la vulve, au vagin et à l'urètre n'auront point de succès vu que le Trichomonas provenant des voies hautes ne manquera pas de réinfecter le terrain assaini.

Nous avons déjà eu maintes fois l'occasion de faire l'expérience de ce fait, de sorte que, outre les sécrétions de la vulve et du vagin, nous examinons régulièrement les sécrétions de l'urètre, du col, le sédiment de l'urine et, au besoin, nous pratiquons le cathétérisme des uretères et des bassinets rénaux.

Dans un de nos travaux (Zbornik radova II Kongresa Ginekologa akusera Jugoslavije – Recueil des travaux du II Congrès des Gynécologues et Obstétriciens de Yougoslavie) dès 1954 nous avions insisté sur la nécessité de recourir à ces examens, auxquels nous avons

soumis nos 310 malades et chez lesquelles nous avons recherché tous les foyers d'infection dans l appareil génital et le tractus urinaire. Ainsi sur les 310 patientes, nous avons pu déceler la présence du parasite dans le système urinaire chez 136 (44%) d entre elles, et cela 136 fois dans l urètre et 58 (19%) de ce total dans la vessie également.

Le nombre de nos malades infectées par le parasite qui se plaignaient de troubles cystiques nous a convaincu que le Trichomonas était pré sent dans les voies urinaires supérieures bien plus souvent qu on ne le pense d'habitude. De même, le fait nous a été confirmé par les malades chez lesquelles le Trichomonas vaginal n avait pas été recherché dans l'appareil urogénital, qui se plaignent assez souvent de «manifestations cystiques» que de nombreux urologistes (ceux qui, malheureusement, ne prennent pas encore en considération ce problème) taxent de «cystite simple» Cependant, des patientes de ce genre ayant été soumises à un examen détaillé nous avons pu constater qu elles étaient porteuses de Trichomonas et que ces «cystites simples» étaient en réalité des cystites dues au Trichomonas vaginal.

En traitant de nombreuses malades, chez lesquelles le parasite se trouvait également dans la vessie nous avons pu observer plus d'une fois qu après un certain délai, consécutif à un traitement efficace, certaines d entre elles accusaient de nouveau des troubles cystiques, bien que les résultats du contrôle aient été négatifs. Chez de telles patientes nous nous sommes vus obligés de pratiquer également le cathétérisme de la vessie et chez certaines d entre elles nous avons pu détecter le Trichomonas dans les bassinets également. Ceci nous fait estimer que le nombre de malades, porteuses de Trichomonas dans la vessie est bien supérieur à ce qu on croit ordinairement. Notre conviction a été confirmée par les investigations que nous avons entreprises dans ce sens.

Auparavant nous nous bornions à appliquer le traitement aux foyers décelés au préalable. Ainsi, dans un premier groupe de femmes, chez lesquelles le parasite avait été identifié sur la vulve, dans le vagin et la vessie, nous avions traité la vessie parallèlement à la vulve et au vagin. Dans un deuxième groupe où nous n avons pas constaté la présence du parasite dans la vessie nous nous sommes contentés du traitement de la vulve et du vagin. Chez les malades du premier groupe, là où le traitement avait été étendu à la vessie, les récidives de l'infection s étaient montrées très rares (sauf dans les cas où le parasite était localisé dans les bassinets, ce que nous avons constaté ultérieurement en cathétérisant les uretères). Par contre, chez les

malades du deuxième groupe, où le Trichomonas n avait pas été trouvé dans la vessie et chez lesquelles, par conséquent nous n avions pas englobé la vessie dans le traitement, les rechutes étaient bien plus fréquentes que chez les patientes du premier groupe.

Forts de cette expérience, nous avons entrepris d'appliquer le traitement à la vessie, même si nous n avions pas pu déceler le Trichomonas dans le sédiment de l urine. Les récidives chez les patientes ainsi traitées se sont montrées aussi rares que chez celles du premier groupe mentionné.

En partant de ces observations nous avons pu conclure que le Trichomonas vaginal était plus souvent localisé dans les voies urinaires des femmes infectées qu il n y parait au premier abord (indépendamment du fait qu on le rencontre moins fréquemment dans le sédiment de l urine). Les inexactitudes du diagnostic sont dues à plusieurs motifs. Premièrement les malades négligent d observer nos prescriptions et de s abstenir d uriner les 8 à 10 h. qui précèdent l'examen, pour nous permettre de prélever l urine au moyen de la sonde. La rétention de l urine et la distension des parois vésicales concourent à ce que les parasites, si déjà ils sont présents, se détachent des replis de la muqueuse et surnagent dans l urine, de sorte qu on les repère plus facilement dans le sédiment. Nous avons pu noter que le parasite était beaucoup plus difficile à détecter dans le sédiment de l urine chez les patientes qui se présentaient à l examen après évacuation de la vessie.

Une deuxième condition à observer c est de procéder immédiatement à l examen de l urine, évacuée par la sonde, qu il s agit de centrifuger aussitôt afin d'obtenir le sédiment qui doit de même être examiné le plus tôt possible. S'il arrive que l urine n ait pas été examinée dans le plus bref délai, ou que par exemple, la température du laboratoire soit basse, même si les parasites sont présents dans l urine nous ne pourrons pas les voir. Le froid les immobilisera et on les prendra pour des leucocytes

L expérience acquise nous a fait changer de tactique pour le dépistage du Trichomonas vaginal dans le système urinaire. Primo, nous procédons immédiatement à l examen de l urine et secundo, si nous n avons pas pu identifier le parasite dans le sédiment directement, nous transférons celui-ci sur un milieu de culture, que nous mettons au thermostat à 37 C, puis examinons après un certain délai. Dans un assez grand nombre de cas nous réussissons de cette manière à dépister le parasite que nous n avions pas pu trouver dans le sédiment, et qui avait proliféré sur le milieu de culture. C'est pourquoi les résultats de

notre étude diffèrent aussi bien par le nombre des parasites identifiés que par le nombre de cas diagnostiqués.

Matériel d'étude et procédés Les cas que nous présentons proviennent de l'Hôpital de Gynécologie et d Obstétrique de la ville de Belgrade, et sont ceux de 1564 malades examinées, porteuses de Trichomonas vaginal dans l'appareil urogénital. Vu que le présent sujet ne se rapporte qu aux patientes chez lesquelles le parasite s est localisé dans l'appareil urinaire c'est à l étude de celles-ci que nous nous attacherons plus spécialement.

Tableau I

Foyers d'infection dans l'appareil urinaire des femmes porteuses de Trichomonas vaginal

Total des malades tractus urogénital infecté	Voies urinaires infectées	Foyers d'infection de l'appareil urinaire					
		Urètre		Vessie		Bassinets	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
1564	696	696	44,5	384	24,55	26	1,67

Ce tableau nous apprend qu au cours d une période de 1 an et demi sur 1564 porteuses du parasite dans le tractus génital il y en a eu 696 (44,5%) dont l appareil urinaire était également infecté par le Trichomonas vaginal. Les 696 malades portaient le parasite dans l urètre, et 384 d entre elles (24,55%) dans la vessie également. Ce taux élevé d'infection de l urètre, s explique par la proximité du méat et de la vulve laquelle chez les femmes infectées se trouve presque toujours enduite de sécrétions louches de sorte que la pénétration du parasite dans le méat de l urètre en est grandement facilitée. Cependant, l ascension du parasite jusque dans la vessie est par contre assez difficile à cause de l urine dont le jet passe à travers l urètre de haut en bas.

Ainsi le parasite a été dépisté dans la vessie à peine dans la moitié des cas dont l'urètre est infecté. Sur les 696 malades porteuses de Trichomonas vaginal dans l urètre, il n y a que 384 cas (24,55%) chez lesquelles le Trichomonas vaginal ait réussi à franchir la barrière la plus puissante, le sphincter de la vessie, et à infecter la vessie.

Il est intéressant de mentionner que sur 384 patientes porteuses du parasite dans la vessie, au premier examen direct du sédiment de l urine, le Trichomonas a été identifié dans 216 cas (13 8%) seulement, tandis que dans les autres 168 cas, il n a pu être identifié qu après ensemencement des milieux de culture. C'est pourquoi nous recom-

mandons dans tous les cas de résultats négatifs concernant le sédiment, de pratiquer des cultures du sédiment sur milieu nutritif C'est le seul procédé permettant de déterminer exactement si le parasite s est localisé dans les voies urinaires

Quant à la dernière colonne, dans laquelle sont marqués 26 cas (1 67%) appartenant en fait aux 384 dont la vessie était infectée, il s agit de malades chez lesquelles il y a eu récidive après traitement de la vessie et que nous avons soumis au cathétérisme des uretères, l'urine de chacune d elles ayant été examinée après ensemencement du sédiment sur milieu de culture. Ce sont les malades chez lesquelles la présence du parasite a été décelée dans les bassinets rénaux. Ces résultats confirment notre opinion à savoir que dans les récidives opiniâtres, surtout si la vessie a été infectée, il faut penser à rechercher l'infection même jusque dans les bassinets.

Nous ajouterons que chez un assez grand nombre de patientes cystoscopées nous avons pu constater l'hyperémie du trigone et par fois un œdème bulleux de la muqueuse vésicale.

Conclusion

1 Dans l étude du problème de la Trichomonase chez la femme il est indispensable, avant le début de tout traitement, de déceler tous les foyers d'infection de l appareil urogénital.

2 De toute façon il s agit d'orienter les recherches sur les voies urinaires urètre, vessie et bassinets.

3 Certains détails techniques de l'examen devront être particulièrement respectés l urine devra être prélevée après une rétention d au moins 8–10 heures avant de prélever les sécrétions urétrales il faut veiller à ce que le voisinage et le méat externe de l urètre soient soigneusement nettoyés l urine devra être examinée aussitôt que possible après avoir été obtenue à la sonde.

4 Pour l'examen au microscope il faut tenir compte de la température ambiante, la pièce devra être chaude, ou le sédiment réchauffé même, car à une température au-dessous de la normale les parasites sont susceptibles de s immobiliser et d être pris pour des leucocytes auxquels ils ressemblent le plus.

5 A chaque fois que le résultat de l examen direct du sédiment se révèle négatif, il faut obligatoirement ensemencer le sédiment sur un milieu de culture correspondant, car c'est le seul moyen de dépister la présence du parasite et de porter un diagnostic exact.

6 Pour toutes les cystites (à l'exception de celles à gonocoques, polybacillaires, tbc.) dont le facteur étiologique n a pas été diagnostiqué, il faut rechercher la présence du Trichomonas vaginal.

Résumé

L auteur présente 1564 malades porteuses de Trichomonas vaginal dans l'appareil urogénital. Chez 696 (44,5 %) d'entre elles, le Trichomonas vaginal été identifié dans le tractus urinaire. Les 696 patientes étaient porteuses du parasite dans l'urètre, tandis que chez 384 (24,55 %) de ces malades le parasite se trouvait également dans la vessie. Cependant, lorsque après le traitement de la cystite à Trichomonas on est trouvé en présence de récidives, ces malades ont été soumises au cathétérisme des uretères et chez 24 d'entre elles (1,67 %) le parasite été détecté dans les bassinets.

L'auteur recommande une modification de procédé technique pour le prélèvement et l'examen des sécrétions urétrales et du sédiment de l'urine.

Summary

The author presents 1564 cases having in the urogenital apparatus the parasite Trichomonas vaginalis. In 696 (44.5 %) the parasite was found in the urogenital apparatus. All of the 696 patients carried the parasite in the urethra, but 384 (24.55 %) of these 696 had them in the bladder. Nevertheless some cases relapsed after treatment. These cases were submitted to catheterisation of the ureters. In 24 of these (1.67 %) the parasite was found in the renal pelvis.

The author advises in his work change of technique for the taking of material and the examination of urethral secretion as well as that of the urinary sediment.

Zusammenfassung

Von 1564 Patienten wurde bei 696 Trichomonas vaginalis im Urogenitalapparat nachgewiesen. Teils fand sich die Trichomonas in der Blase oder im Ureter. In 24 Patienten wurde der Parasit im Nierenbecken nachgewiesen.

Youngblood, V H Tomlin, E. M and Williams J O. Senile urethritis in women. Proc. 1st Cand. Symp., Montreal 1979. Gynaecologia 149 (Suppl.) 76–79 (1980)

From the Surgical Service (Urology) and the Department of Pathology
Cabarrus Memorial Hospital, Concord, North Carolina, U.S.A.

Senile Urethritis in Women

L'urétrite sénile chez la femme

Die Altersurethritis bei der Frau

VERNON H. YOUNGBLOOD EDWIN M. TOMLIN AND
JEROME O WILLIAMS

Senile urethritis in women is an atrophic lesion due primarily to a deficiency of naturally occurring ovarian hormones. It is characterized clinically by symptoms of frequency urgency urgency incontinence, nocturia, dysuria and dyspareunia. It may also produce lower abdominal pain and low backache. The urethra is observed to be inelastic and hyperemic the mucosa is atrophic and bleeds easily Vaginal palpation reveals a tender urethra which *is frequently rigid* and edematous. Senile urethritis is frequently accompanied by eversion of the urethral mucosa and by senile vaginitis. When estrogen replacement therapy is instituted, the symptoms abate and the urethra returns toward normal with an accompanying histologic and cytologic alteration (YOUNGBLOOD et al. DEL-CASTILLO et al.) The cure rate in our hands is in the neighborhood of 90%.

Incidence

While cystitis is the most common infection in the urinary tract, urethritis produces symptoms of lower urinary tract irritation four times as often as cystitis does (CARSON, YOUNGBLOOD).

Symptoms

Except for dyspareunia and the occasional patient who complains of urethral pain, most symptoms present as abnormalities of urination

and have already been referred to. On the other hand, if a postmenopausal woman, who has always voided normally complains of cyclic failure, that is, normal urination followed by signs of bladder failure and then followed by compensation one can be almost sure that senile urethritis is causing urethral obstruction. Dyspareunia has a variety of causes but usually indicates the presence of urethritis (YOUNGBLOOD et al.)

Signs

Senile urethritis and senile vaginitis frequently co-exist, although one may be present without the other. Eversion of the urethral mucosa in postmenopausal women is pathognomonic, but must be differentiated from caruncle. The palpation of a tender urethra on vaginal examination suggests urethritis. Urethroscopy with the foreoblique lens is of tremendous help but not diagnostic. Although some observers have been able to classify types of urethritis by visual observation (GANJEI) we have been unable to do so in over 20 000 urethroscopies in women in the past nine years. The urethral mucosa may reveal any finding in the spectrum from minimal hyperemia to marked granularity Most commonly however the urethral mucosa is a pale and thin structure which bleeds easily it is observed to be hyperemic and is inelastic to sounding Nonspecific urethritis is not usually associated with infection in the urethra or bladder and in our experience senile urethritis is seldom associated with infection in the lower urinary tract. Urethritis in women is predominately a manifestation of irritation and not infectious in nature, nevertheless, we are convinced that cystitis and other bacterial infections may have their genesis in lesions of the urethra and bladder neck.

Pathology

The pathologic study of the senile urethra is really the key to the diagnosis. On cut section the lumen of the senile urethra reveals a thin layer of epithelium which is composed predominately of basal, parabasal and intermediate epithelial cells (YOUNGBLOOD et al.). The epithelium lining the lumen of the presenile urethra is considerably thicker and has fewer basal and parabasal cells and more intermediate and mature squamous epithelial cells. Exfoliative cytology study of the senile urethra reveals predominately basal and parabasal cells before treatment, and after treatment the cells become more mature

and consist primarily of stratified squamous epithelial cells. In the *normal adult female the urethra is lined by transitional epithelium* in the proximal one-third, while the distal two-third is lined by stratified squamous epithelium.

Treatment

The urethra is a derivative of the urogenital sinus and as such retains the capacity to react to ovarian hormones. The treatment is to stimulate epithelial growth and maturity by estrogens. One may give estrogens by mouth, *injection*, suppositories, or by subcutaneous implantation. We have elected to use the urethral suppository as a total body response is both undesirable and unnecessary in treating this disease. Furestrol urethral suppositories (Eaton Laboratories, Norwich, New York, U S.A.) contain 0 1 mg diethylstilbestrol, 0.2 % nitrofurazone, and 2 % diperodon HCl, all in a water dispersible base. The diethylstilbestrol stimulates the urethra, a sex hormone end organ, the nitrofurazone speeds recovery (Youngblood et al.) and prevents infection from self insertion, and the diperodon is a local anesthetic. The vast majority of our over 3000 patients are symptom free in one week, and histologically normal in two weeks. As in all deficiency replacement therapy treatment must continue and usually one suppository per week maintains urethral homeostasis.

Summary

The female urethra is a sex hormone end organ. The health of the urethra in post-menopausal women is to large extent in direct proportion to its stimulating hormone. W like to compare the urethra in senile urethritis to an electric wire with its insulation nearly worn off. After treatment with estrogenic hormones and the return of the urethra towards normal both histologically and clinically we again like to compare this urethra with an electric wire with its insulation intact.

Exfoliative cytologic methods have been used to establish the presence of atrophic lesions in the urethra which appeared on observation to have senile changes. Following the application of estrogens to the urethra locally cytologic studies have confirmed the return of normal epithelium to the urethra. These cytological changes coincided with relief of urethral symptoms and the appearance of normal findings on urethroscopy

In over 3000 post-menopausal women treated to date, over 90 % have been relieved following treatment with Furestrol urethral suppositories.

Résumé

L urètre féminin est un organe terminal de l'hormone sexuelle. La santé de l'urètre chez les femmes ménopausées est très souvent en rapport direct avec son hormone

stimulants. Nous nous plaisons à comparer l'urètre au cours de l'urétrite sénile, à un fil électrique dont l'isolant est presque détruit.

Après traitement par des hormones oestrogènes et le retour de l'urètre à la normale tant du point de vue histologique que du point de vue clinique, nous nous plaisons de nouveau à comparer cet urètre à un fil électrique dont l'isolant serait intact.

Des méthodes cytologiques exfoliatives ont été suivies pour établir l'existence de lésions atrophiques dans l'urètre semblant présenter à l'examen des changements séniles.

A la suite de l'application locale d'oestrogènes, des études cytologiques ont confirmé le retour d'un épithélium normal. Ces changements cytologiques coïncidèrent avec la cessation des symptômes urétraux et des observations urétroscopiques normales.

Sur un total de plus de 3000 femmes ménopausées, plus de 90% ont été soulagées à la suite du traitement par des suppositoires urétraux de Furestrol.

Zusammenfassung

Die Gesundheit der Urethra bei Frauen in der Postmenopause ist weitgehend abhängig von der Stimulation der Sexualhormone. Mittels Hilfe der Cytologie konnten Altersveränderungen an der Urethra nachgewiesen werden. Nach lokaler Oestrogenbehandlung der Urethra fand sich wiederum normales Epithel. Dieser Befund entsprach gleichzeitig der Beschwerdefreiheit von Urethralsymptomen.

Heltai, A. Hemophilus vaginalis et les vaginites non spécifiques. Proc. 1st Canad. Symp. [illegible] Gynaecologia [illegible] (Suppl.), [illegible] ([illegible])

Department of Obstetrics and Gynecology
Methodist Hospital, Brooklyn, New York

Hemophilus vaginalis et les vaginites non spécifiques

Hemophilus vaginalis and Nonspecific Vaginitis

Haemophilus vaginalis und unspezifischen Vaginitis

ANDRÉ HELTAI

Hemophilus vaginalis, microorganisme qui a été incriminé par GARDNER ET DUKES en 1955 comme l agent causal des infections vaginales «non spécifiques» a été décrit par LÉOPOLD en 1953. Ce dernier l a isolé de l urine des hommes et des cols utérins des femmes. D'autres investigateurs (RAY GARDNER et coll.) ont essayé de confirmer les résultats obtenus par GARDNER ET DUKES avec plus ou moins de succès. Certains auteurs (GARDNER et coll. DEMINO) ont essayé de classifier ce germe, mais certains chercheurs (BREWER et coll.) nient l existence de cet organisme comme une entité unique et doutent de son rôle pathogène. Il existe donc à ce sujet un controverse dans la littérature médicale des dernières années.

Nous avons entrepris cette étude afin de faire une évaluation du rôle joué par ce microorganisme Gram négatif et anaérobie dans l étiologie des vaginites classifiées jusqu'ici comme «non spécifiques» Les méthodes de laboratoire que nous avons employées suivaient celles indiquées par GARDNER ET DUKES pour déterminer la présence ou l absence d Hemophilus vaginalis. Nous avons aussi essayé de déterminer d après les résultats obtenus si Hemophilus vaginalis lorsqu'il a été décelé fut le seul microorganisme responsable des signes et symptômes de cette maladie.

En même temps en vue des succès obtenus par d autres chercheurs avec l association de trois sulfamidés en forme d une crème* dans le

* Triple Sulfa Cream, Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan, New Jersey

traitement des vaginites «non spécifiques» nous avons fait l évaluation d'une nouvelle forme de thérapeutique vaginale à trois sulfamidés au cours de cette recherche.

Méthodologie

Cent vingt sept malades de la clinique gynécologique et obstétricale du Methodist Hospital à Brooklyn, New York, furent choisies pour cette étude.

Ces 127 cas furent choisis parmi les malades qui se plaignaient de pertes vaginales, de démangeaisons et de sensations de brûlure. Afin d'éliminer des conditions pathologiques du corps utérin ou des annexes, ces malades subirent un examen gynécologique détaillé. Toutes ces malades présentaient un ou plusieurs des signes suivants pertes vaginales, *érosion du col utérin*, endocervicite ou *évidence* indiquant la présence d une vaginite ou de prurit.

Le diagnostic d une infection vaginale dépendait d un examen clinique et microbiologique. On a choisi seulement les 127 malades chez lesquelles on a exclu la présence du Trichomonas vaginalis par la méthode de la goutte suspendue. Les specimens pour l examen bactériologique furent obtenus en prenant un frottis du fornix postérieur pour coloration par la méthode de Gram. Deux tampons montés furent employés pour prélever les specimens pour cultures et furent placés dans des tubes à essai stériles. Ce matériel fut envoyé aux laboratoires de l'hôpital. Les specimens furent transférés des tubes d'essai dans du bouillon de thioglycolate de Brewer sans indicateur Deux plaques de gélose au sang furent inoculées l une d'elles fut placée à l'intérieur d un bocal de bougie à gaz carbonique, tandis que l'autre fut incubée aérobiquement. Toutes les cultures furent incubées à 37° C pendant une période de 48 heures. On fit des prélèvements des parois latéraux du vagin ou des endroits douteux et on les inocula dans des ampoules contenant le milieu de Nickerson afin d'éliminer la possibilité de la présence du genre Candida.

Les frottis furent examinés pour la flore bactérienne par coloration Gram avant et après les cultures. Les petits bacilles Gram-négatifs anaérobies, qu on ne retrouvait pas sur les cultures aérobies furent considérés comme étant Hemophilus vaginalis, puisqu'ils répondaient aux critères présentés par Gardner et Dukes. Les Staphylocoques furent classifiés selon la formation de pigment sur l'agar nutritif. Les Streptocoques furent classifiés selon leurs réactions sur la gélose au

sang ou bien leur croissance dans le milieu de Brewer. Les bacilles aérobies furent inoculés dans un milieu de Endo pour identification préliminaire, et examinés plus en détail, selon la nécessité.

Lorsque le spécimen diagnostique pour l'examen microbiologique fut obtenu, toutes les malades choisies pour cette étude reçurent 20 comprimés vaginaux. Chaque comprimé contenait du sulfathiazol, de la sulfacétamide et de la N[1]benzoyl-sulfanilamide* On prescrivit à chaque malade l'emploi d'un comprimé vaginal chaque matin et chaque soir pendant une durée de 10 jours, et cela même pendant la durée des périodes menstruelles. Des lavements vaginaux furent interdits pendant le traitement. Les malades devaient revenir pour une nouvelle visite 14 jours après le commencement du traitement, c'est-à-dire 4 jours après l'insertion du dernier comprimé vaginal.

Au cours de cette seconde visite on a interrogé les malades sur leurs symptômes et leurs réactions envers les comprimés vaginaux. Un frottis pour coloration Gram et des prélèvements pour cultures furent obtenus d'une manière identique à celle de la première visite. Les examens de laboratoire sur ces échantillons furent aussi identiques à ceux indiqués plus haut. Un examen gynécologique complet fut répété à cette visite et l'aspect du vagin et du col utérin fut observé et noté.

Résultats

Des 127 malades seulement 90 sont revenues pour la seconde visite. Nous n'avons donc pas pris en considération les 37 autres pour l'évaluation des comprimés vaginaux.

Une grande variété de microorganismes a été trouvée dans la flore vaginale des 127 malades. Un total de 218 cultures révéla la présence d'un ou de plusieurs des germes suivants

Staphylocoque albus	Streptocoques hémolytiques du type alpha et béta
Staphylocoque aureus	Diphtéroïdes
Streptocoques (anaérobies)	Escherichia coli
Streptocoques non hémolytiques	Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa	

On a retrouvé un petit bacille Gram négatif dans 30 *cultures* et toujours en association avec d'autres microorganismes. Ce germe correspondait à la description de GARDNER ET DUKES d'Hemophilus

* Les comprimés contenant trois sulfamidés ont été mis à notre disposition par Ortho Research Foundation, Raritan, New Jersey

vaginalis, et fut isolé par la technique de culture anaérobie dans un milieu d acide carbonique. A aucun moment Hemophilus vaginalis ne fut le seul organisme présent dans le vagin et par conséquent il n a pas été isolé en culture pure. Le germe Candida fut présent dans 31 cultures, et aussi fut toujours associé avec d autres microorganismes.

La réponse au traitement avec les comprimés vaginaux dans les 90 malades qui sont revenues pour la seconde visite est présentée dans le Tableau I. Ces résultats on été obtenus après un traitement de 10 jours, en employant les trois sulfamidés en comprimés vaginaux.

Tableau I

Résultats symptomatiques du traitement

Résultats		Nombre de cas	%
Disparition complète des symptômes et des pertes		44	48,8
Amélioration considérable des symptômes et des pertes		28	31,2
	Total	72	80,0
Sans changement		18	20,0

Une érosion du col utérin était présente dans 22 des 90 cas. La réponse au traitement est présentée dans le Tableau II.

Tableau II

Effet du traitement sur les érosions

Résultats		Nombre de cas	%
Disparition de l'érosion cervicale		14	63,6
Amélioration considérable de l'érosion cervicale		2	9,1
	Total	16	72,7
Persistance de l'érosion cervicale		6	27,3

Dans 2 cas, une érosion cervicale est apparue après le traitement.

Analyse statistique

1 Le Tableau III montre la classification des malades selon la fréquence de Hemophilus vaginalis avant et après le traitement et la

réponse clinique à la thérapie. Dans ce tableau le groupe No 1 représente les malades dans lesquelles Hemophilus vaginalis était présent avant et après le traitement. Le groupe No 2 représente les malades chez lesquelles Hemophilus vaginalis était présent avant le traitement mais n a pu être démontré après le traitement. Chez les malades du groupe No 3 Hemophilus vaginalis n a pas été démontré avant le traitement, mais a pu être démontré après le traitement. Toutes les malades chez lesquelles Hemophilus vaginalis n a pas pu être démontré ni avant ni après le traitement, furent comprises dans le groupe No 4

Tableau III

Résultats du traitement en relation avec la présence du Hemophilus Vaginalis

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Total
Amélioration	4	11	8	49	72
Pas d'amélioration	1	2	4	11	18
	5	13	12	60	90

En appliquant l épreuve de significance du chi-quarré on note que la classification ci-dessus du variable de Hemophilus vaginalis envers l amélioration est indépendante. En d autres termes, il n y a pas de relation entre l'amélioration (ou l'absence de l amélioration) et la présence ou absence d Hemophilus vaginalis

2 On observe la plus grande différence dans les proportions dans le groupe No 3

L équation $P_1 = \frac{8}{72} = .11$ démontre la proportion des malades améliorées qui n ont pas révélé le Hemophilus vaginalis avant le traitement, mais chez lesquelles sa présence fut démontrée après le traitement.

$P_2 = \frac{4}{18} = .22$ démontre la proportion des malades non améliorées dans la même catégorie.

La différence entre ces deux proportions n est pas significative, d après la calcul par la computation du t-épreuve.

3 La présence ou l absence de certains types de microorganismes avant et après traitement chez les malades ayant des pertes légères moyennes ou marquées parut se présenter d une façon quelconque

On ne pouvait déceler des différences quand certains types de germes furent présents ou absents dans les groupes améliorés ou non-améliorés.

Commentaires

Les résultats de cette étude indiquent qu'il faut considérer dans les vaginites non-spécifiques une variété de microorganismes, puisqu on les a trouvés dans les cultures vaginales aussi bien avant qu après le traitement. La simple présence d'un microorganisme dans la flore vaginale n'indique pas nécessairement qu'il s agit de l agent étiologique de la vaginite, des pertes ou de l'érosion cervicale. Ce point est bien illustré par quelques cas dans lesquels nous avons obtenu un résultat satisfaisant avec le traitement en ce qui concerne les symptômes et les résultats cliniques mais chez lesquels les cultures démontraient d'une manière constante la présence d un ou de plusieurs microorganismes.

Hemophilus vaginalis n était jamais présent seul, mais était toujours associé à d autres microorganismes. Dans 3 cas, il était pré sent avant et après le traitement, bien que ces malades fussent asymptomatiques après la thérapeutique. On l a retrouvé après le traitement dans 12 cas chez lesquels on ne pouvait pas le démontrer auparavant. Dans 8 de ces cas la vaginite non-spécifique de ces malades a régi favorablement à la thérapeutique du point de vue symptomatique et clinique.

La présence de ces germes dans le vagin ne semble pas être plus significative que la présence d'un grand nombre d'autres organismes qu on observe dans les vaginites non-spécifiques. Certainement, nos résultats ne confirment pas leur rôle comme agent étiologique de cette maladie.

La réponse à la thérapeutique n était pas liée à la présence d un organisme spécifique, au nombre d'un microorganisme quelconque, ou au type du groupement. En conséquence, nous avons l'impression que dans les vaginites non-spécifiques il n est pas nécessaire de pré lever des cultures de la flore vaginale afin d établir l'identité du microorganisme qu on pense être responsable des symptômes cliniques. Ce procédé doit être réservé uniquement pour les travaux de recherches.

Les résultats satisfaisants obtenus avec les nouveaux comprimés contenant les trois sulfamidés mentionnés plus haut, suggèrent qu'ils seront une addition utile à notre formulaire gynécologique. Ces com-

primés furent acceptés facilement par toutes les malades. l'emploi en est facile et ils se dissolvent rapidement. Les pertes vaginales furent contrôlés rapidement et les érosions cervicales furent guéries dans un pourcentage élevé des malades.

Résumé

1° Les résultats de cette investigation démontrent clairement la présence dans la flore vaginale d'un bacille Gram-négatif se conformant à la description d'*Hemophilus vaginalis*.

2° Cet organisme n'a pu être isolé en culture pure, mais a toujours été associé avec un ou plusieurs germes.

3° On n'a pas trouvé de données pour suggérer qu'Hemophilus vaginalis soit l'agent étiologique des vaginites non-spécifiques.

4° Une nouvelle forme de thérapeutique à trois sulfamidés fut employée et les résultats obtenus furent satisfaisants.

Summary

(1) The results of this investigation clearly show the presence in the vaginal flora of a gram-negative organism answering to the description of *Hemophilus vaginalis*.

(2) Attempts to isolate the organism in pure culture were unsuccessful, as it was always accompanied by one or more other organisms.

(3) No evidence was found that would suggest that Hemophilus vaginalis is the etiologic agent of non-specific vaginitis.

(4) A new type of trisulfonamide therapy was used and gave satisfactory results.

Zusammenfassung

Versuche, den Mikroorganismus in einer Kultur zu züchten, waren erfolglos, da immer mehrere andere Mikroorganismen mitwuchsen! Kein Beweis dafür wurde gefunden, daß Haemophilus vaginalis als Ursache einer unspezifischen Vaginitis anzusehen ist. Mit einer neuen Art von Trisulfonamidtherapie wurden befriedigende Resultate erzielt.

Catterall, R. D. and Nicol, C. S.: Is trichomonal infestation a venereal disease? Proc. 1st Canad. Symp. Montreal 1959. Gynaecologia 149 (Suppl) 87–92 (1960)

Is Trichomonal Infestation a Venereal Disease?

L'infestation à trichomonas est-elle une maladie vénérienne?

Ist die Trichomonas eine venerische Erkrankung?

R. D. CATTERALL* AND C. S. NICOL** Leeds (England)

The evidence that trichomonas vaginalis infestations are transmitted by sexual intercourse in the majority of cases has been reviewed by TRUSSELL (1947). He argued that the organism has its commonest habitat in the vagina which suggests that it may be implanted by coitus. Many examples of cases where both sexual partners have been infected and in whom the onset of symptoms in one of them dated from coitus with the other have been reported in the literature. The age at which infestations occurred most commonly was suggestive of a venereal transmission. The condition was uncommon amongst children and virgins but most common between the ages of 16 and 35 years, which is usually the period of greatest sexual activity. TRUSSELL pointed out that the disease is twice as common in negro women as in whites in the United States of America, and, although this has been attributed to poor hygienic habits, it could equally well be explained by greater sexual promiscuity. The frequent association of gonococci and trichomonads in the same patient suggested sexual intercourse as a means of transmission. KING, MASCALL AND PRICE (1936) were the first to point out the frequent association of the two diseases. GREENBLATT (1945) found 66% of 127 prostitutes examined to have *T. vaginalis* and 62.5% of another group of women with gonorrhoea to be also infected with the parasite. KING AND GALLAGHER (1946) found *T. vaginalis* in 30 out of 81 female patients with gonorrhoea.

* Physician-in-Charge, Department of Venereology, The General Infirmary, Leeds, England.

** Physician-in-Charge, Departments of Venereology, St. Thomas' Hospital and St. Bartholomew's Hospital, London, England.

Trussell also pointed out that the increased incidence of infestation in pregnant women suggested that infection might be favoured by the unprotected sexual act. Some authors have suggested that the routine use of chemical contraceptives gave some protection against infection. Stein (1943) believed that trichomonal and mycotic infections were rare amongst women who used acid jellies for contraception. Wessels (1943) after investigating the records of 1 471 patients who practised contraception, was impressed by the low incidence of vaginitis.

At the First International Symposium on Trichomonal Infestations held at Rheims in May 1957 it was agreed by the majority of the delegates that human trichomoniasis was a disease that was usually transmitted by sexual intercourse, that it was widespread throughout the world, and that the frequency of the condition was probably increasing

However the possibility of transmission of the parasite by other means has been suggested by several authors and cannot always be excluded. Instances have been reported of infection in members of the same family for example, of the mother and the female infant. Brady and Reid (1942) observed vaginal infection in a woman and in her five weeks old baby Trussell, Wilson, Longwell and Laughlin (1942) examined 41 babies of women infected with *T vaginalis* and found that 2 babies (4 8%) were infected. They suggested that female babies may become infected from their mothers during birth.

McCullagh (1953) thought that infection was frequently transmitted by contaminated lavatory seats but he gave no evidence to support this view Whittington (1957) carried out experiments on the possibility of infection being transmitted in this way She showed that *T vaginalis* can survive for some time on lavatory seats and is sometimes deposited on the seat by infected patients. The possibility of accidental infection by this means may therefore exist in some cases.

Langley and McEntegart (1953) regarded trichomoniasis as a venereal disease in the majority of cases but believed that there was evidence to suggest that some infections were accidental and warned against careless technique in vaginal examinations because believed that infection could be spread by this means.

Other possible sources of infection which have been sug. include douche nozzles, enema syringes, towels, underwear

sanitary towels and surgical instruments. Transmission by these means has never been proved.

Some investigators have regarded the intestine as the source of infection, believing that intestinal trichomonads could become adapted to the vagina. There is, however, no evidence that they can be successfully established in the human vagina (STABLER, FEO AND RAKOFF 1940). Nor is there any positive evidence to suggest that oral trichomonads will produce vaginal disease. The majority opinion at the First International Symposium on Trichomonal Infestations at Rheims in 1957 rejected the view that contamination occurred from alimentary or animal origins.

Finally it has been suggested that infection might be acquired by drinking infected water or eating infected food, or that it can be transmitted in swimming pools or baths by infected water. Little or no positive evidence has been produced to support these views and the balance of probability seems to be against such methods of transmission.

To summarize, therefore, the published evidence suggests that the most frequent method of transmission of *T. vaginalis* is by the sexual act, although in a small proportion of cases infection may be acquired by other means.

The Present Investigation. The object of this communication is to present further evidence in support of the belief that T. vaginalis infections are usually venereally transmitted.

The patients to be described all attended the departments for venereal diseases at three large London teaching hospitals, the London Hospital, St. Thomas's Hospital and St. Bartholomew's Hospital. Each patient was thoroughly examined for evidence of genital infection by clinical and bacteriological methods and for evidence of other disease by physical examination. *T. vaginalis* was looked for in wet smears of the urethral or vaginal secretions using the 1/12th inch objective of the microscope with either normal or dark ground illumination. Cultures, using the medium described by FEINBERG AND WHITTINGTON (1957) were also performed in the majority of cases. In a small number of the patients the centrifuged deposit of urine was also examined microscopically for trichomonads.

Results. This is an analysis of 56 male patients with T. vaginalis urethritis, whose female sexual contacts were available for examination, making a total of 112 patients. The patients in the series were selected in the sense that the male patients were seen first and diagnosed as

having urethritis caused by *T vaginalis* Their female sexual partners were then requested to attend for examination and were all found to have T vaginalis vaginitis. Thus, *trichomonas vaginalis* was demonstrated in both partners in 56 couples, who admitted to sexual intercourse together

Thirty of the couples attended the London Hospital, 23 couples St. Thomas s Hospital and 3 St. Bartholomew's Hospital.

The average age of the male patients was 33 years, and of the female patients 24 years. Thirty of the female patients stated that they were the wives of their sexual partners and 24 said that they were friends. In 2 cases the liaison was described as casual and intercourse was said to have occurred on one occasion only

Only 2 of the couples stated that they regularly used chemical contraceptives and in both cases these were used in association with an occlusive diaphragm. Six couples claimed that they always used a condom and that intercourse had not taken place without it. The remaining 48 couples either took no precautions at all or used various methods of contraception on isolated occasions only

Five of the female patients stated that they were virgins until they had intercourse with their present partners. All 5 of the men concerned admitted to previous sexual experience. The 5 women all stated that they had symptoms from their infestation and that these came on from 5 to 28 days after their first intercourse.

In 6 of the couples gonococcal urethritis or cervicitis was found to be present in addition to the infestation with *T vaginalis* Five male patients were subsequently found to have strictures of the urethra when urethroscopy was performed as part of the tests of cure. All 5 of the patients were attending the London Hospital and it is interesting and instructive that it was only at that hospital that urethroscopy formed part of the routine tests of cure.

The male patients were all treated with posterior irrigations with either a 1 in 8000 solution of oxycyanide of mercury or potassium permanganate or a 1 in 10,000 solution of dequalinium chloride (Dequadin). The female patients were treated with acetarsol vaginal pessaries, using 2 pessaries each night for 14 successive nights. Abstinence from sexual intercourse was advised in all cases. No attempt has been made to assess the results of treatment owing to the high defaulter rate and the inadequate period of follow up in many of the couples.

Discussion. Many authors have, in the past, considered *trichomonas vaginalis* as a venereal disease (BAUER, CHAPPAZ, DUREL, KEUTEL AND TRUSSELL) Many but by no means all, make a practice of investigating the sexual partners of patients infected with *T vaginalis* One of the reasons for neglecting to do so may be the difficulty in demonstrating the parasite in male patients, who are contacts of women with *trichomonas vaginalis* at a single examination. However with improved diagnostic facilities and techniques it is being found more often in male patients.

The parasite is undoubtedly one of the causes of nongonococcal urethritis but it may be present in the male urethra without causing symptoms or signs, or a mild urethral discharge may be overlooked by the patient. WHITTINGTON (1957) and NICOL (1958) have demonstrated that the routine use of cultural methods, using the FEINBERG-WHITTINGTON medium, increased the number of cases of trichomonal urethritis diagnosed in a venereal disease clinic and recommended this method as a routine aid to diagnosis. The examination of an early morning "scrape" from the urethral wall, and the investigation of the centrifuged deposit of urine are also likely to increase the number of positive cases.

From the evidence presented in this paper it seems reasonable to conclude that trichomonas vaginalis infestations are venereally transmitted in the majority of cases. It is probable that infection in some cases arises from other sources, just as authentic cases of syphilis and gonorrhoea acquired in a nonvenereal manner are well known. If it is accepted that the condition is a venereal disease, the sexual partners of all patients with *T vaginalis* infections should be examined, and, if necessary treated. Sexual intercourse should be prohibited until the parasite has been eradicated from the genital tract of both partners. These measures may lead to some improvement in the unsatisfactory results at present obtained with the various forms of treatment.

Table I

56 Couples Infected with Trichomonas vaginalis

Males with trichomonal urethritis	56
Female consorts with trichomonal vaginitis	56
Total Patients	112

We should like to thank Mr. Ambrose King for allowing us to publish details of patients under his care and for his help and advice in preparing this paper.

Summary

(1) *Trichomonas vaginalis* was demonstrated in the female sexual partners of 56 males with T vaginalis urethritis.

(2) The evidence that *Trichomonas vaginalis* causes venereal infection is reviewed and it is suggested that the evidence presented further supports this theory

(3) Patients with T vaginalis infections should be referred to venereal disease clinics so that the necessary history of sexual contacts can be obtained. These contacts can then be traced, examined and treated if they are found to be infected with *Trichomonas vaginalis*

(4) Sexual intercourse should be prohibited until *T vaginalis* is eradicated from the genital tracts of both partners.

Résumé

1 L'existence du trichomonas vaginalis fut montrée chez les partenaires féminines de 56 malades de sexe masculin atteints d'urétrite à trichomonas.

2° La possibilité que l'infection vénérienne est causée par le trichomonas vaginalis est examinée et il apparaît aux auteurs que les preuves apportées ultérieurement viennent à l'appui de cette théorie.

3 Les malades atteints d'infection à trichomonas devraient être envoyés à des cliniques spécialisées dans le traitement des maladies vénériennes, afin d'obtenir l'historique indispensable des contacts sexuels. Les partenaires peuvent alors être retrouvés, examinés et soignés ils sont porteurs de trichomonas vaginalis.

4° Les rapports sexuels devraient être interdits jusqu'à disparition complète des trichomonas des systèmes génitaux des deux partenaires.

Zusammenfassung

Die Trichomonas vaginalis konnte bei den weiblichen Partnerinnen von 56 Männern, die mit Trichomonas infiziert waren, nachgewiesen werden. Patienten mit Trichomonas vaginalis sollten an Kliniken für venerische Krankheiten überwiesen werden. Die sexuelle Beziehung sollte vermieden werden, bis die Trichomonas vaginalis bei beiden Partnern verschwunden ist.

Bertrand, P Leulier J Essais cliniques sur la trichomonase des partenaires de femmes infestées
Proc. 1st Canad. Symp Montreal 1959. Gynaecologia [illegible] (Suppl.), 93–96 (1960)

Essais cliniques sur la trichomonase des partenaires des femmes infestées

Clinical Examinations of the Partners of Women with Trichomonas

Klinische Untersuchungen über die Trichomonas bei Partnern von infizierten Frauen

P Bertrand et J Leulier, Reims (France)

Si la Trichomonase masculine a fait l objet de publications déjà anciennes (Riba en 1931 Magath en 1933 Smith en 1933 Stuhler en 1933 Allen-Jensen-Wood en 1935 Drummond en 1936) c'est depuis ces cinq dernières années et surtout à la suite du symposium international de Reims en 1957 que cette cause de récidive des vaginites a été bien mise en évidence et reconnue.

L objet de cette communication n est pas de refaire une étude complète de la question mais d apporter une nouvelle statistique re cueillie dans notre clientèle privée depuis un an.

Notre étude porte sur 23 cas de femmes atteintes de vaginite à Trichomonas dont nous avons pu examiner les partenaires.

A ces 23 cas nous pensons pouvoir en ajouter quatre autres absolument indiscutables à notre avis.

– Mademoiselle G présente en décembre 1958 une vaginite à Trichomonas rapidement guérie et négativée pendant 2 mois. Son partenaire refuse de se faire examiner et la cliente reprend alors sa vie sexuelle interrompue depuis le début du traitement et revient 8 jours après le premier rapport avec une rechute totale.

– Madame S traitée pour des troubles menstruels sans gravité à eu un rapport extraconjugal le 20 mai dernier et revient à la consultation le 27 avec une importante vaginite à Trichomonas.

– Madame L. fait une vaginite à Trichomonas à peu près une fois par an, à l'occasion d'un voyage à Paris où elle retrouve un ami

d enfance, colonial, qui revient en vacances dans la capitale à cette époque (juillet 1957–avril 1958–juin 1959)

– Mademoiselle J est soignée en févner 1955 pour une vaginite à Trichomonas. Son fiancé refuse l examen. En août 1955 à la suite d'un rapport (l abstinence avait été totale de févner à août) nouvelle atteinte, guénson et départ du fiancé. En août 1958 reprise des rapports au retour de celui-ci et nouvelle rechute.

Sur les 27 observations réalisées nous avons trouvé 20 cas d'atteinte masculine soit environ 74 %

Le nombre de partenaires examinés est relativement bas pour deux raisons.

La première est due au fait qu il n est pas toujours facile de faire comprendre à un homme qui n assiste généralement pas à la consultation et qui d autre part ne présente aucun malaise génito-urinaire, de consentir à subir un examen qui n est pas tellement agréable.

Notre chiffre de positivité est beaucoup plus élevé que la majorité de ceux jusqu à présents cités par les différents auteurs. Nous pensons que ceci est du au fait que pour retrouver la Trichomonase masculine il faut être extrêmement minutieux et avoir un protocole très rigoureux.

Technique

L examen est pratiqué le matin avant la première miction. Nous pensons que c est un point capital. Nous effectuons alors les trois examens suivants et dans l ordre

1 Urétral.

2 Urines du 1 jet (sédiments)

3 Sperme.

Ces trois prélèvements sont tout d abord examinés *à l'état frais* entre lame et lamelle. De cette façon nous n avons jamais pu retrouver de Trichomonas dans le sperme car on est trop géné par les spermatozoïdes qui, par leurs mouvements, font remuer tout ce qui se trouve autour d eux.

Dans un deuxième temps les prélèvements sont examinés *après coloration au* May-Grünwald-Giemsa. Il faut bien savoir que l'aspect des Trichomonas est totalement différent dans le sperme de ce qu il est dans le vagin Il apparaît beaucoup plus stylisé avec un cytoplasme très pâle, un noyau rose. On voit rarement le blépharoplaste, l'axostyle et les flagelles.

Enfin le reste du prélèvement est ensemencé dans quatre milieux de culture spéciaux

Milieu de Rotron.
Milieu S.T.S.
Milieu Trichosel.
Milieu personnel mis au point avec le Dr Chappaz.

Lorsque ces différents examens sont tous négatifs nous les renouvelons par deux fois à quinze jours d'intervalle environ. Ce n'est qu'après ces trois séries d'examens que nous affirmons que le partenaire est indemne

Résultat

Le tableau suivant montre dans quelle proportion sont atteints les différents étages de l'arbre génito-urinaire masculin. N'y apparaissent naturellement que 16 cas puisque les 4 cas cités plus haut comme indiscutables ne nous permettent pas de dire où se trouvait le foyer d'infestation.

	Urètre	Urines	Sperme
Nombre de cas positifs	9	4	14
Pourcentage	56,25 %	21 %	87,5 %

Ce tableau montre la fréquence avec laquelle la prostate ou les vésicules séminales sont infestées par le Trichomonas puisque nous y retrouvons ce parasite dans les 9/10 des cas.

Par contre il semble que nous soyons en contradiction assez nette avec certains auteurs en ce qui concerne les urines. Peut-être cela tient-il à une faute dans notre technique d examen des urines.

Nous obtenons naturellement un pourcentage total supérieur à cent car dans beaucoup d'observations plusieurs étages sont infestés simultanément c est pourquoi nous avons dressé le tableau suivant qui montre bien ce fait et laisse toujours apparaître l influence de la prostate.

	U	V		U+V	U+P	V+P	U+V+P
Nombre de cas positifs	1	0	7	1	4	0	3
Pourcentage	6,25	0	43,75	6,25	25	0	18,75
		50 %				50 %	

U Urètre V Urines P Sperme.

Traitements

Pour terminer nous voudrions dire quelques mots de notre

thérapeutique. La première remarque qui s'impose est la durée de ce traitement. Nombreux sont les malades qu il a fallu traiter pendant plusieurs mois.

Nous leur demandons de n avoir aucun rapport sans préservatif pendant toute la durée du traitement et tant que les deux partenaires ne sont pas absolument négativés pendant deux mois consécutifs environ.

Notre thérapeutique est simple et consiste à donner 9 dragées à 20 000 unités de Trichomycine et 3 comprimés à 25 cg de Stovarsol par jour pendant 3 semaines. Après ce traitement on refait un examen biologique. On renouvelle ainsi les cures thérapeutiques jusqu à la disparition totale et définitive du parasite dans trois prélèvements successifs.

En utilisant cette technique nous n avons eu aucun échec et nous *avons toujours permis au couple de reprendre une vie sexuelle nor*male. Mais nous sommes cependant obligé de constater que le traitement est long et couteux.

Aussi souhaitons nous que les Urologues nous aident avec tous leurs moyens à lutter contre cette Trichomonase masculine aide qui nous permettrait de guérir nos Trichomonases féminines avec beaucoup plus de rapidité.

Résumé

*Les auteurs ont examiné les partenaires de 27 femmes atteintes de vaginite à Tricho*monas sur ces 27 partenaires 20 étaient infectés soit 74 %. Ils exposent leur technique qui leur permit de constater que le repaire le plus fréquent était la prostate (90 % environ).

Enfin ils exposent très rapidement leur thérapeutique qui est une association de *Trichomycine* et d'*Arsenic*.

Summary

The authors examined the mates of 27 females with trichomonas vaginitis. Of these mates, 20 or 74 %, were infected. The authors describe the technique which enabled them to determine that the most frequent seat of the infection was the prostate (about 90 % of the cases).

Finally they give brief outline of their therapy which is based on the combined use of trichomycin and arsenic.

Zusammenfassung

Die Autoren untersuchten die Männer von 27 Frauen, wobei 20 mit Trichomonas infiziert waren. *Die Autoren beschreiben die Technik, welche ermöglichte festzustellen,* daß die häufigste Infektionsquelle die Prostata war. Die Behandlung erfolgte im Prinzip mit Trichomycin und Arsen.

Kean, B. H.: Conjugal trichomoniasis. Proc. 1st. Canad. Symp., Montreal 1959.
Gynaecologia 149 (Suppl.): 97–100 (1960)

Conjugal Trichomoniasis

La trichomonase conjugale

Die eheliche Trichomonose

B. H. KEAN* New York, N. Y., USA

During the past decade, there has been expanding recognition that *Trichomonas vaginalis* not only may produce acute and chronic vaginitis, but also may be responsible for urethritis, cystitis, and pyelitis in the female and urethritis, prostatitis and cystitis in the male. In other papers to be presented at this Symposium, the venereal character of trichomoniasis will be discussed at length. I would like to present to you the clinical pattern of the infection as observed in husbands and wives – called by some "ping pong" infection although the term conjugal trichomoniasis seems preferable.

Case Report

The first episode began in 1955 when the wife developed an acute vaginitis which was diagnosed as trichomoniasis and was treated with vaginal suppositories and douches. Concurrently the husband noted mild urethritis and balanitis which cleared spontaneously after ten days. Early in 1957 the trichomoniasis in the wife recurred. No symptoms developed in the husband. Late in 1957 the vaginitis appeared again and simultaneously the husband became ill, this time with prostatitis. Gram negative organisms were cultured and he was treated with antibiotics.

During the next two years, the wife had frequent recurrences of trichomonal vaginitis and the husband developed two more attacks of prostatitis with urethritis. Several *different kinds of vaginal suppositories* were used to *treat the wife. The husband,* who is a distinguished physician, was seen by qualified urologists and received many types of treatment. No one suspected that his infection might be due to *T. vaginalis.*

In 1959 it was suggested to the physician, who again was suffering with urethritis, that an investigation for *T. vaginalis* should be instituted. He submitted several urine specimens and cultures of the urethra were taken. On the third day these were declared

* Associate Professor of Clinical Medicine (Tropical Medicine), Cornell University Medical College, New York.

negative, but fortunately the culture tubes were examined again on the fifth day and were positive for *T vaginalis*. Treatment along the lines to be discussed in few minutes was successful.

Although trichomoniasis is considered by many to be simple and unimportant disease, this is true only to those who are not infected. The psychosexual trauma to the physician and his wife during the past five years was enormous. Unfortunately the case just cited is not unique. From a study of twenty-two of such cases the following syndrome of conjugal trichomoniasis has emerged.

In the female the pattern is recurring *T vaginalis* vaginitis, severe or mild, obvious or occult. In the records of these patients is frequent mention of "bacterial" cystitis, pyelitis, "monilial" infection, cervicitis and other infections of the urogenital system. Occasionally the patient is completely asymptomatic.

I the male, urethritis, balanitis, prostatitis and cystitis, any or all, frequent or rare, associated with or independent of attacks in the wife are observed. The roster of incorrect etiologic diagnoses is large, but the most frequent are non-specific urethritis and bacterial prostatitis.

Diagnosis

We have come to depend completely on culture techniques. In the female, three cultures are generally made. Material is obtained (1) by vaginal swabbing, (2) by urethral stripping or expression, and (3) from urinary sediment following centrifugation.

In the male, (1) urinary sediment, (2) urethral discharge or mucosal swab and (3) prostatic fluid are the three elements cultured. Any of the standard culture methods for trichomoniasis is satisfactory A most important observation is that in many males and in some females the cultures do not become positive for several days. Observations on the second, third fifth and seventh days are advised.

Treatment

In the female, local therapy of trichomoniasis has been disappointing and since urethral trichomoniasis is an almost invariable companion of vaginal infection, a reason for therapeutic failure is obvious. In the male, local therapy with or without archaic prostatic massage is impractical and unsuccessful. Because of these theoretical and practical considerations, we have used several preparations systemically with some success. Within the year we shall report statistically on results of treatment of conjugal partners infected with *T vaginalis*

The most valuable drug in our studies has been carbarsone (P ureido-benzene-arsonic acid). When husband and wife were treated

concurrently the results were most gratifying In the female, 250 mg of carbarsone used systemically three times daily relieved symptoms in 24 to 48 hours. Vaginal suppositories were used simultaneously In the husband, the urethritis and prostatitis subsided dramatically and cultures became negative when 250 mg four times daily were administered for ten days. No efforts at local treatment were made in the male. Sexual abstinence or the use of a condom was mandatory until cure was affected in both partners. On occasion, a second course of therapy was necessary With the program outlined, 17 of the 22 sets of husbands and wives were cured. Five of the 17 required a second course of therapy Five of the 22 were therapeutic failures. Criterion of cure consisted of re-examination of partners by the culture technique at 2, 4 and 6 months.

The toxicity of carbarsone must be considered in the treatment of a disease which involves millions of people. Those of you who have used carbarsone for intestinal amebiasis recognize that it is an extremely safe preparation, but being an arsenical, it may on a rare occasion, produce any one of a score of toxic reactions. In my own experience involving its use in several thousand individuals, no disaster has occurred, but it would be unwise to advocate widespread use of carbarsone in trichomoniasis until more extensive studies are completed.

Summary

Conjugal trichomoniasis represents an infection in husbands and wives in which recurrent transmission from one to the other occurs.

In the wife the clinical syndrome includes *Trichomonas vaginalis* vaginitis, cystitis, urethritis and pyelitis. In the husband, urethritis, balanitis, prostatitis and cystitis may develop.

The systemic administration to both partners of carbarsone, 0.25 g three or four times daily for ten days, with the concurrent use of vaginal suppositories, has proven effective in eliminating the infection.

Résumé

La trichomonase conjugale est une infection des époux pour laquelle les récidives se produisent par transmission de l'un à l'autre.

Chez la femme le syndrome clinique comprend la *vaginite à Trichomonas vaginalis*, cystite, urétrite et pyelite. Chez le mari, urétrite, balanite, prostatite et cystite peuvent se produire.

L'administration de 0,25 g de carbarsone 3 ou 4 fois par jour pendant 10 jours avec administration simultanée des suppositoires vaginaux a prouvé son efficacité à éliminer l'infection.

Zusammenfassung

Die eheliche Trichomonas stellt eine Infektion beim Mann und der Frau dar, wobei Reinfektionen beiderseits vorkommen. Bei der Frau treten als klinische Symptome auf Die Trichomonas vaginitis, die Cystitis, Urethritis und Pyelitis. Beim Mann. Die Urethritis, Balanitis, Prostatitis und Cystitis. Die Behandlung erfolgt mit Carbarson.

Part Four | Quatrième partie | Vierter Teil

Chapter I | Chapitre I | Kapitel I

Main Lecture | Conférence magistrale | Hauptreferat

Feo, L. G.: Treatment of trichomoniasis in the female. Proc. 1st Canad. Symp. Montreal [illegible].
Gynaecologia 149 (Suppl.) [illegible]–113 (1960)

Treatment of Trichomoniasis in the Female *

Traitement de la trichomonase féminine

Behandlung der Trichomonadeninfektion bei der Frau

L. G. Feo, Philadelphia, Pa.

It is a signal honor to be invited to the First Canadian Symposium on Non-Gonococcal Urethritis and Human Trichomoniasis. I would like to thank Doctor Lucien Sylvestre, the Chairman, and the organization committee for the invitation to give this lecture on the treatment of Trichomoniasis in the Female. I feel especially flattered by the invitation because of the presence in the audience of so many who are eminently qualified to speak on this subject. And I feel obligated to dispel at once, any possible illusions that I come bearing news of a cure for this troublesome disease.

It would be presumptuous on my part, speaking to an audience of my colleagues in the field, to review or report the literature on the subject. My purpose is not the advocacy of any particular method of treatment, but to discuss the merits and limitations of therapy in general and to present certain leads to be followed in evaluating future therapeutic measures. It is obvious, in treating a subject of this scope, that a complete survey of every method of procedure or drug involved is not feasible. Only those of general interest will be mentioned, with an admitted bias towards my personal opinions and latest studies.

Although *Trichomonas vaginalis* vaginitis is one of the commonest infections, there is no general agreement as to treatment, and radically different methods have equal support. Innumerable local applications and other forms of therapy have been subscribed to, and many

---

* The facts and opinions presented in this lecture are gleaned from the vast literature on Trichomoniasis and from the author's own clinical and experimental experiences.

variants are advocated each year. The wide variety of therapies include those whose sole purpose is to alleviate symptoms, those altering vaginal pH and concomitant flora, and those possessing specific protozoacidal activity Whenever a large number of treatments are advocated for a specific disease, it is more than likely that none of them is found to be of much value. This has been particularly true regarding the treatment of Trichomoniasis.

The status of therapy in Trichomonal infections is still one of trial and error. It is well to remind ourselves that clinical improvement in Trichomoniasis is far ahead of parasitologic cure. There is usually little difficulty in alleviating the symptoms but the problem of a permanent cure is far from solved. Fortunately recent contributions to our knowledge concerning the nature of the disease, and certain modifications of existing treatment are improving the outlook for an eventual cure. These factors will be dealt with later, following a summary of the proposed methods of treatment.

There is some difference of opinion among clinicians relative to the value of the so-called "wet method in the treatment of vaginitis due to *Trichomonas vaginalis* The procedure under this method is the familiar douching technique employing various cleansing agents. Also to be included are jellies, suppositories and tablets utilizing trichomonadostatic or trichomonadocidal compounds. More recently wetting agents, such as sodium lauryl sulfate, have been added to the medicaments in order to permit more intimate contact between the protozoacidal agent and the organism itself A critical analysis of reports dealing with these various agents seems to indicate a common point of agreement Irrigations and local applications of solutions and drugs are not effective. The solutions rapidly drain away and fail to maintain an effective concentration for any considerable period. And a large percentage of suppositories and tablets do not mix readily with the vaginal discharges and their distribution over the vaginal mucosa is poor.

Since there is very little question about the effectiveness of the douche or the use of a medicinal jelly in relieving symptoms due to *Trichomonas vaginalis* these are regarded as the treatments of choice by many clinicians. Clearing of the odoriferous discharge and the outward manifestations of the disease make these methods ideal treatments from the general practioner's point of view This prolonged, or rather infinite, treatment is well tolerated and can be carried out with little inconvenience and cost on the part of the patient. It allows

the patient to resume normal activities, albeit the acquisition of the douching habit.

The more serious deficiencies of these agents have been negated by the introduction of vaginal therapy utilizing drugs in powder form. Agreement regarding their effectiveness has been reported by numerous investigators. Sufficient evidence has been obtained through the wide use of these drugs to verify the claims concerning their value as protozoacidal agents. When the powders are carefully insufflated into the vagina they cover the vaginal mucosa completely and maintain an active concentration of the therapeutic agent.

Other clinicians, however favor an indirect attack upon the flagellate. In this group of treatments, less attention is paid to trichomonacidal activity than to measures which, it is hoped, will restore the normal defenses of the vagina. This defense mechanism depends upon the restoration of the vagina to its normal cellular physiology and bacteriologic flora. This is accomplished when a normal, low pH secretion results from the interaction of a sufficient number of Doderlein bacillus with glycogen from the vaginal epithelium. This physiological principle has led to recommendations of lactic acid douches, vaginal tablets containing various carbohydrates, and the simultaneous introduction of viable lacto-bacilli. However, consideration must be given the possibility that restoration of the vaginal mucous membrane to normal condition will accomplish much. In such cases estrogens are prescribed. Under the influence of local estrogenic therapy the vaginal epithelium becomes noticeably thickened with a resulting increase in glycogen content. Following the increased metabolism of Doderlein Bacillus in the presence of more glycogen, the vaginal pH is lowered with increasing bactericidal and trichomonacidal effects. Another advantage in the use of estrogens is the prevention of serum transudation from poorly epithelialized, and readily traumatized vaginal mucous membranes, as found in some patients. A markedly thickened mucosa of many cell layers will prevent this serous, or sero-sanguinous secretion, and eliminate the serum which is an essential ingredient for the growth and propagation of the flagellate.

The medical literature on Trichomoniasis already suffers from an excess of potential cures and it is doubtful whether describing another treatment will profit the listeners. However the following general plan of treatment has been employed by the author with some modification in individual cases. Initially an endeavor is made to

correct other local pathology when found after a thorough pelvic examination.

A. Preferably these procedures are carried out immediately following menses
   (1) Cervical cauterization and endo-cervical conization, as indicated.
   (2) Calibration of the urethra followed by dilatations when necessary
   (3) The administration of broad spectrum antibiotic for seven days.

B. Depending upon the extent of the above procedures and the healing process in individual cases, the second part of the treatment is carried out after an interval of one or two menstrual periods. This consists of
   (1) Washing of the vagina and all external parts with a solution of mercury oxycyanide (1 2000).
   (2) Thorough drying of all areas.
   (3) Instillation of trichomonacidal solution (aqueous solution of merthiolate 1 500 or 1 1000) into the cervical canal and the urethra.
   (4) Insufflation of medicated powder into the vagina on three successive days, and on three alternate days, terminating with the onset of the expected menses. These insufflations are repeated immediately following the menstrual period.
   (5) Electro-fulguration of Skene's tubules and instillation of Bartholin's glands with the same merthiolate solution, or excision of the glands, as indicated.

C. This consists in prescribing local estrogen therapy (Dienestrol or Premarin Creams) daily for three weeks, to coincide with the menstrual rhythm. This therapy is not only curative in cases of estrogen deficiencies but as previously pointed out, preventive, in that a possible source of serum transudate is removed.

D Abstinence from coitus.

The results of this treatment are then evaluated as follows
Criteria of cure

(1) If patient is asymptomatic and *Trichomonas vaginalis* negative, by smear and culture, on three successive weekly examinations, the case is discharged as cured.
(2) If the patient is asymptomatic but *Trichomonas vaginalis* positive, treatment is repeated. Following this, if the patient continues asymptomatic, regardless of the presence of the flagellate, she is dismissed as case of asymptomatic cure.
(3) Patients that continue to complain of discharge, usually with positive *Trichomonas vaginalis* smears, are prescribed weekly or bi-weekly lactic acid douche, and are considered as failures.

This method of treatment has given excellent results when the criteria of cure is the amelioration of all symptoms and not merely a negative report from the laboratory As to a parasitologic cure, the results have been no better than many of you have experienced.

In the persistent *Trichomonas vaginalis* positive cases the consort is examined. Three repeat examinations at weekly intervals are made

of the strippings of the anterior urethra before voiding, and of the centrifuged first urine specimen. This is done to distinguish between reinfection from the male partner and recurrence as a result of faulty or inadequate treatment.

Unfortunately as results from treatment have been afforded thorough study definite shortcomings have also appeared. Similar to the experiences of many gynecologists, there have been numerous cases in which a recurrence of the symptoms occurs following the menses, with reappearance of the protozoon. There is evidence to indicate a frequent association between the presence of *Trichomonas vaginalis* in the vagina and in the urethra. The organism survives in the urethra, most likely in the paraurethral glands, and may be responsible for the post-menstrual recurrence of the infection in the vagina. The female urethra and Bartholin s, as well as Skene s glands, have been mentioned as possible chronic, primary Trichomonas foci of infection. The infections of the urethra, cervix, and at times the rectal area, in most instances, result from contamination by copious vaginal discharge. Apparently the flagellates do not multiply to any degree in these sites because of unfavorable physical and chemical characteristics of the secretions. It is the medicinal inaccessibility of these sites that results in a failure to cure a higher percentage of vaginal infections.

It is clear that to be classed as effective, a drug or procedure used in the treatment of this disease should satisfy two main criteria First, it should consistently terminate the infection and second, it should prevent relapses. Even though persistence and thoroughness are maintained as therapeutic objectives, the better procedures and preparations produce only symptomatic relief during the treatment. Permanent cure is achieved in a very small proportion of the cases. Relapses are the rule rather than the exception. This does not necessarily imply that the various preparations used are ineffective as trichomonacides, but it does reflect their failure to reach these reservoirs of infection. The simultaneous application of more than one agent to the vulva, vagina, bladder and anal area, as advocated by some physicians, is a step in the right direction. But there can be no expectation of a permanent vaginal cure until the organism has been eliminated, not only from all parts of the female, but also from the male genito-urinary tract.

Perhaps the greatest recent advance in treatment has been the growing appreciation that a systemic approach is necessary The advantages of systemic, rather than local therapy with both male and

female patients need not be emphasized. Attempts to eradicate the parasite by the oral route have been made by several investigators, but here too, the results have been at variance. These conflicting claims regarding the relative success of oral treatment could be due to the following factors.

(1) Most of these agents are not appreciably trichomonacidal *in vitro*

(2) *There is no evidence of contact in the vagina between the flagellate and the therapeutic agent* Although sufficient tissue concentration may be present, the drugs may not become freed in the vagina. This latter and most important aspect of the problem is under current investigation by the author and Dr MANTHEI of the Department of Pharmacology of the Jefferson Medical College.

Two orally-administered drugs have been tested: thiosulfil and antipyrine. The latter compound was chosen because of its relatively even and rapid distribution throughout the body water, and its slow transformation in, and slow excretion from the body

Preliminary studies were carried out on eighteen regularly menstruating women ranging from 20 to 35 years of age, who had no obvious gynecologic disturbances. All of these patients refrained from douching and coitus during the study period.

Ten patients were placed on thiosulfil medication. They were asked to take two tablets (0.5 g) every six hours, around the clock. After an interval of four to seven days of continuous therapy the vaginal fluid was collected as follows A dry fenestrated speculum (author's model) was inserted into the vagina and the entire vaginal wall was swabbed with a small wad of absorbent cotton. The cotton wad was then immersed in about 20 c.c. of distilled water contained in a small flask. The vagina was then swabbed several times with additional cotton wads, that were slightly moistened with distilled water Then the vagina was sponged dry All the wads were placed in the same flask. Following the procedure, a catheterized urine specimen and a blood sample were taken from each patient. Then all three specimens were sent to the laboratory To confirm the presence of the drug in the vaginal tissues biopsies were done on four other patients.

The same procedure was followed with four normal patients placed on 600 mg of antipyrine every eight hours for a period of three days. No biopsies were taken in this group.

Following the ingestion of the sulfa-drug, free and total sulfonamides in the blood and urine were determined by a procedure based on the method of BRATTON AND MARSHALL et al. *Journal of Biological Chemistry 128*–537–550 1939 The sulfonamide present in the total vaginal washings was determined by the same method after concentration of the material. Since less than five percent of the sulfonamide measured was in the acetylated form, only free sulfonamide was reported. The estimation of antipyrine was determined by the method of BRODIE, AXELROD SOBERMAN AND LEVY described in the *Journal of Biological Chemistry 179* 25–29 (1949)

Table I

Sulfonamide levels during oral administration of Thiosulfil

Patient Number	Blood mg./ml.	Urine mg./ml.	Washings mg. (total)	Vaginal Tissue
5376	0.028	1.38	0.0054	
93130	0.026	1.37	0.0054	
89190	0.010	0.24	0.0081	
91444	0.014	0.018	0.0108	
59884	0.016	3.00	0.0207	
15111	0.016	2.64	0 0108	
59684	0.020	1.30	0.0036	
95194	0.032	1.30	0.0072	
43976	0.028	1.98	0.0108	
24020	0.046	0.48	0 0168	
Average	0.023	1.39	0.010	
A.D.D.	0.007			0.003 mg./g.
B.R.O.	0.016			0.029 mg./g.
E.L.L.	0.030			0.012 mg./g.
S.H.E.	0.008			0.007 mg./g.

The data from the studies on the patients taking thiosulfil are presented in Table I. Also shown are the values found in the tissue biopsies. It will be noted that the levels of free sulfonamide in the blood and urine specimens are expressed in milligram per milliliter. However, the amount of this compound in the vaginal fluid is in milligram per total of vaginal washings.

Table II shows a comparison between the blood and urine content of antipyrine in milligram per milliliter and the amount of this compound found in the total quantity of vaginal fluid for each patient.

Table II

Antipyrine levels during oral administration

Patient Number	Blood mg./ml.	Urine mg./ml.	Washings mg. (total)
93665	.0568	.0432	.0234
81233	0512	.0359	.0144
73199	0568	0288	.0180
81089	.0456	.0302	.0180
Average	.0526	.0395	.0184

The results show that the blood level of the sulfonamide is about one-half that of the antipyrine. Incidentally this sulfonamide level is considered within the therapeutic range. It is interesting to note the same relationship between the sulfonamide and antipyrine levels in the vaginal fluid. Since the level in the washings ranges from one third to one half that of the blood, it seems that both drugs come through the vaginal epithelium. But the levels obtained in the vagina are not of therapeutic value. It is estimated that the quantity of vaginal fluid in these normal women varies from 0.5 c.c. to 1 0 c.c. It follows that the amount of drug present is therapeutically insignificant, considering the large area over which this small amount of medicament is distributed.

As expected, the vaginal tissue levels of sulfonamide (Table I) are found to be slightly lower than the blood levels, except in case B R.O In this patient a large amount of tissue was used and an error in method may have been fostered. However these results are too few for final evaluation.

The objection may be raised that the small amount of drug measured in the vaginal fluid is a result of contamination by the urine. As shown in Table I the sulfonamide level in the urine is more than thirty times greater than that of antipyrine. Although the chances for contamination of vaginal fluid by urine are much greater with sulfonamide, there is no statistical correlation between the high sulfonamide urine levels and high sulfonamide wash levels.

These results suggest that orally administered drugs are excreted in a negligible quantity into the vagina. But the studies are still in their formative stage and much more evidence will have to be acquired before such a statement becomes final However even though the

results seem dismal, they are not totally hopeless, For instance, in the acute cases of trichomonal infections, the resulting inflammatory reaction may release sufficient drug laden serum to be of therapeutic value. Still another approach is being examined. This is the giving of sufficient medication just prior to the onset of the menses, in the hope of releasing, with the menstrual flow a sufficient quantity and concentration of the parenterally-administered compounds.

Before leaving the subject of systemic therapy some reference should be made to the possible use of vaccines in this disease. There is evidence that this organism is not a strong antigen. In the tissues, it does not stimulate much cellular reaction. It is to be expected that many patients harboring *Trichomonas vaginalis* without symptoms or signs will give negative reactions to complement fixation tests. An occurrence of low titre positives and a low incidence of positives in general will be found in these normal individuals. This is probably because the trichomonads reside entirely on the surface of the vaginal or urethral mucosa, and therefore do not stimulate the formation of serum antibodies. It also follows that the antigenic properties of *Trichomonas vaginalis* should be related to the problem of immunity However, recurrences are common, and here too, it is necessary to separate the acute cases of *Trichomonas vaginalis* from the superficial or carrier cases. For it should follow that in patients recovering from an acute *Trichomonas vaginalis* infection, such cases would be followed by immunity to reinfection. In contrast, symptomless infections would not be expected to stimulate immunity

These efforts directed toward improving the results of therapy in human Trichomoniasis have brought about the introduction of many compounds and methods of administration. Thus far, unfortunately they have failed to produce noticeable advances in the final results. Selection of preparation and treatment remains a matter of personal experience and preference. Even enthusiasm on the part of many investigators for a particular form of therapy has not stemmed the search for more preparations. Similar to many problems of clinical medicine, emphasis has been placed on selection of therapeutic agents after completion of a series of preliminary *in-vitro* studies. Those drugs that reveal the greatest quantitative degree of sensitivity for the infecting organism are then applied indiscriminately to a group of patients suffering from or harboring the infecting agent. Needless to say the treatment of acute vaginitis due to *Trichomonas vaginalis* should be an entirely different problem from that of a chronic infection, or

that of the symptom-less carrier state. The results of treatment in these cases should be assessed separately The assessment of the effective drugs on an invasive parasite – a parasite in a pathogenic phase – is not a reliable criteria of their value in a non-pathologic condition. The difficulties incurred in attempts to eradicate the infection due to this protozoan are not yet clearly understood. And, obviously there is a lack of uniformity in our concepts of the disease.

It is evident that there are still a number of problems which have not been solved. Certain aspects of the host parasite relationship in trichomonal infections are in need of further elucidation. Among such problems, the evaluation of the clinical significance of the flagellate in the patients to be treated should be mentioned. The results of treatment may be misleading if, on one hand, no account is taken of the strains of *Trichomonas vaginalis* which live as commensals, and on the other hand, if no allowance is made of those that invade the vaginal mucosa with or without the aid of bacteria associates.

Trichomonas vaginalis parasitism of the human may be considered a superficial infection of the male and female genito-urinary tract. Clinical judgement in the management of *Trichomonas vaginalis* infection is of fundamental importance and one must first decide when treatment is in fact necessary The presence of *Trichomonas vaginalis* is not sufficient evidence of a pathologic state in itself It must be decided whether its presence is causing, or is likely to cause inconvenience to the patient.

It has been known for many years that the presence of *Trichomonas vaginalis* may be associated with an acute vaginitis or may fail to cause any symptoms whatsoever The organism is often found in considerable numbers despite the absence of any clinical symptom or sign. In this case, it appears to be a harmless saprophyte or commensal. On the other hand, although definite objective evidence of an inflammatory reaction is noted in some patients, there appears to be a marked variation in the threshold of discomfort. Despite the definite evidence of pathogenicity many who harbor this parasite are essentially unaffected by it.

In order to explain these differences in reaction, various opinions have been promulgated. Some workers in the field assume the flagellates are essentially avirulent, and that certain bacteria are required before lesions can be produced. Others suppose that all strains are pathogenic, and that the presence or absence of symptoms

is due to the environmental conditions of the host in combating invasion of the vaginal mucosa. Following the inoculation of bacteria free cultures of *Trichomonas vaginalis* the clinical syndrome of *Trichomonas vaginalis* vaginitis has been produced. However, a trichomonal vaginitis does not invariably result, and it has been shown that the grade of vaginal flora also contributes to the development of the disease in some women. Additionally there is the possibility of different strains of organisms.

It is possible that there are more than one strain of the parasite, or that in certain circumstances the parasite is not susceptible to a single drug, or has become resistant to it. In the absence of any practical chemotherapy for Trichomoniasis, published information concerning the development of drug resistance to *Trichomonas vaginalis* is scarce. It appears, however that *Trichomonas vaginalis* can be made resistant to some chemical compounds *in-vitro* Among the drugs mentioned are Colchicine, Stilbamidine and Pentamidine. It is necessary therefore, in assessing the results of various treatments, to test for the possible development of resistance to the particular agent in use.

It is evident that one of the main problems confronting the profession in the treatment of Trichomoniasis is the classification of cases harboring trichomonads. To reiterate, the treatment of a manifest infection should be an entirely different problem from that of a latent infection or carrier state. In cases of invasion of the vaginal epithelium with or without the bacteria, orally-administered drugs contact the parasite and therefore act upon it. Conversely in the carrier state, because of the lack of penetrability of the organism to set free the drug laden serum, it is necessary to resort to treatment during the period of the menses. This latter course is taken in the hope that sufficient concentration of the drug will be carried over into the vagina. Quite obviously the results of treatment in these cases should be assessed separately

So little is known about the fundamental pathology of the disease that it is difficult to draw conclusions from results in patients whose whole criteria for treatment has been the presence of *Trichomonas vaginalis* The lack of uniformity in classifying these cases is apparent in the vast literature on therapy

The repeated recurrence and re infection experienced with published treatment methods has led to the formulation of certain principles to evaluate future therapeutic measures more accurately

(1) It is essential to decide whether the presence of the organism is causing, or is likely to cause, inconvenience to the patient under investigation. If positive smear is found, then it is necessary to determine in the light of the clinical picture if the findings are of primary secondary or incidental clinical importance. This the clinician must decide, and on this decision depends the management of the patient.

(2) It is absolutely necessary to classify the patients harboring flagellates as follows before true assessment can be made of the results of the treatment:

(a) Acute cases – symptoms and signs usually limited to the vagina.
(b) Chronic cases – as above, but with extra vaginal foci of infection.
(c) *Carrier-state cases – usually asymptomatic, with the trichomonads residing entirely on the surface of the various mucous membranes.*

(3) In all cases in which an oral preparation is prescribed it is important that an analysis be made of the vaginal fluids to determine the presence and concentration of the administered compound. It is also essential to test for resistance of the organism to the drug or drugs employed in persisting trichomonad-positive cases.

The keen interest in the problem of Human Trichomoniasis, as evidenced by this second international symposium, is determined in a large measure by the hope that a cure may eventually result. This desire to find a cure should not, however cause us to overlook the diversification of the problems involved. A separate assessment must be made of all cases under investigation, a precise evaluation of the particular drug in use must be obtained, and the attractiveness of over simplification must be avoided.

Summary

It is not proved that there is contact between the trichomonas and the therapeutic agent in the vagina. There can be great enough tissue concentration but the active agent cannot be liberated in the vagina. Two drugs were examined thiosulfil and antipyrine. The concentration in the vagina was not high enough to have therapeutic effect.

Nevertheless the trichomonal infection with its inflammation reaction can produce *enough tissue fluid which contains the therapeutic agent.* A medicament was given by mouth just few days before the onset of the menstrual period with the idea that the flow will contain enough of the therapeutic agent.

In all the cases where an oral medication is given, it is important to examine the vaginal fluids to determine the concentration of the medicament.

Résumé

Il n'est pas certain qu'il y ait contact dans le vagin entre le flagellé et l'agent thérapeutique; bien qu'il puisse y avoir une concentration tissulaire suffisante les principes actifs peuvent ne pas être libérés dans le vagin. Pour éclairer le problème on essaya des produits administrés par voie buccale le thiosulfil et l'antipyrine. Les résultats montrèrent que les taux de concentration de ces produits dans le vagin normal ne sont pas de niveau

thérapeutique. Toutefois bien que ces résultats paraissent très peu encourageants ils ne sont pas totalement sans espoir. Par exemple dans les cas aigus d'infection à trichomonas la réaction inflammatoire qui en résulte peut libérer une quantité suffisante de sérum chargé de médicament pour que ceci ait une valeur thérapeutique. U autre essai de traitement également été fait; il consiste à administrer par la voie buccale une quantité suffisante de médicament juste avant le début des règles dans l'espoir que le flux menstruel s'accompagnera d'une libération suffisante en quantité et en concentration. Dans tous les cas où une médication orale est prescrite il est important d'analyser les fluides vaginaux pour déterminer la présence et la concentration du produit administré.

Zusammenfassung

Es ist ungewiß, ob es in der Vagina zu einem Kontakt kommt zwischen dem Medikament und dem Flagellum. Obwohl eine genügend große Gewebekonzentration vorhanden sein kann, können die aktiven Elemente in der Vagina nicht zur Reaktion kommen. Man untersuchte zwei Medikamente, die oral verabreicht wurden: Thiosulfil und Antipyrin. Die Resultate zeigten jedoch, daß die Konzentration dieser Produkte in der normalen Vagina unter der therapeutischen Wirksamkeit lagen. Immerhin kann bei einer akuten Trichomonasinfektion durch die entzündliche Reaktion genügend Serum frei werden, welches das Medikament enthält und von therapeutischem Nutzen ist. Ein anderer Weg der Behandlung wurde gewählt, indem das Medikament gerade vor dem Mensesbeginn verabreicht wurde, in der Hoffnung, daß die Periodenblutung eine genügend große Konzentration des Medikaments mit sich bringe. Bei allen Fällen von oraler Therapie ist es wichtig, das Vaginalsekret auf die Konzentration des Medikaments zu untersuchen.

Kupferberg, Alfred B.: Metabolic studies and chemotherapy of trichomonas vaginalis. Proc. 1st Canad. Symp. Montreal 1959. Gynaecologia *149* (Suppl.) 114-121 (1960)

Ortho Research Foundation, Raritan, New Jersey U.S.A.

Metabolic Studies and Chemotherapy of Trichomonas vaginalis

Études métaboliques et chimiothérapie du trichomonas vaginalis

Stoffwechselstudien und Chemotherapie von Trichomonas vaginalis

ALFRED B. KUPFERBERG

Four decades have passed since HOEHNE (1916) attributed pathogenic properties to *Trichomonas vaginalis*. Two decades have passed since TRUSSELL (1940) first isolated this organism in pure culture and demonstrated conclusively that this protozoan is pathogenic, by the experimental inoculation of women volunteers with pure cultures of *T. vaginalis*.

In spite of the tremendous number of clinical studies devoted to trichomonadicidal agents since 1916, no topical agent *capable of* effecting a cure has evolved. Implicit in the *term* cure is the eradication of the parasite as well as obtaining clinical relief. Where a systemic agent has demonstrated success to a limited degree, its use has generally been accompanied by undesirable side effects.

Eradiction of *T. vaginalis* as the source of infection remains an insoluble problem, not because the parasite possesses an unusually effective defense mechanism but, paradoxically, because of the protection provided by the host. Elimination of the protozoan from the vagina is a relatively simple task, however, once sheltered within the confines of the glands of Skene or Bartholin and other possible sites, the trichomonad becomes almost inaccessible. The usual topical medicaments cannot penetrate and most systemic agents fail to reach the parasite in sufficient concentration to be effective. Since the role of the male is recognized as being of major importance in the transmission of the infection, a systemic approach to the problem of

prophylaxis and therapy is essential. The stringent conditions imposed by the location of the parasite, within the glands or other sites of the female, requires that the effective trichomonacide possess the attributes of an ideal chemotherapeutic agent, that is, it must be active at very low levels of concentration while not producing any untoward effects in the host.

The search for such a compound has been approached from two directions, a screening program and the study of the nutrition and metabolism of the parasite. The screening program has of necessity assumed the position of primary importance and justifiably so since this approach has resulted in the discovery of the principal antibiotic and chemotherapeutic agents of the past two to three decades Such a program entails a methodical examination of countless chemicals and antibiotic substances both for trichomonadicidal activity and for toxicity to the host. Compounds selected for testing generally fall into one of three categories First, those which have demonstrated activity against other microbial forms second, compounds which are structurally related to those having known activity and third, those selected on a purely arbitrary basis.

The introduction of a program concerned with the investigation of the metabolic processes of the parasite is in no way intended to diminish the importance of screening On the contrary it is intended that ultimately the two will complement each other resulting in a completely integrated project. The initial purpose of the basic metabolic research will be to provide information capable of giving specific direction to the screening program. Eventually the accumulated data may serve as a guide for the synthesis of new compounds. This tailoring of compounds to meet specific requirements will essentially involve the preparation of analogs, compounds having a chemical composition and structure similar to those which perform some vital function in nature. It is the purpose of these analogs to upset the natural process by interfering with the reactions in which the natural compound is essential.

The ability of an analog to interfere with a vital process cannot, however, serve as the sole criterion for its usefulness. *T vaginalis* provides a good case in point. Pantothenic acid was reported as being essential for its growth by KUPFERBERG et al. (1948). Further studies by JOHNSON AND KUPFERBERG (1948) demonstrated that certain of the pantothenate analogs possessed potent trichomonadicidal activity When tested *in vivo* however, these compounds were found to be

ineffective. The usefulness of the analog was completely nullified since its end, the interruption of panthothenate synthesis was rendered valueless by the apparent plentiful supply of the preformed vitamin furnished by the host. This aspect of the host parasite relationship cannot be overlooked where the search for potential inhibitors is concerned.

The search for an effective chemotherapeutic agent depends entirely on the existence of a difference in the metabolism of the host and the parasite. Discovery of specific differences in the physiology of the host and parasite will provide information essential to the ultimate solution of the problem.

A further consideration met in the study of chemotherapeutic agents is the extrapolation of *in vitro* results. It must be remembered, and this is particularly true where the oral route is employed, that the agent may be altered by the host and rendered ineffective before it can reach the site of action. Conversely on several occasions, it has been observed that compounds which exhibited little or no significant activity *in vitro* produced a very real protective effect against infection when administered to the host.

The data presented here represent just one phase of our metabolic studies on *T vaginalis* that which relates to glycolysis and hydrogen transfer

Almost all of the work discussed here involved the use of cell-free preparations of *Trichomonas vaginalis* (Strain 2). Unlike many other microbial forms, no satisfactory means exists for the preservation of the trichomonad. To maintain the culture, in an active viable state, it was necessary to make transfers every 2–3 days. To accumulate sufficient quantities of cells large scale culturing of the organism was necessary

A prime consideration in the study of the metabolism of *T vaginalis* is the fact that the organism is anaerobic, that is, the oxygen concentration must be low if the organism is to survive. JOHNSON (1942) demonstrated that both the population density and survival were inverse functions of the oxygen concentration. For this reason, it is common practice to culture the organism in a medium in which the redox potential has been lowered by means of compounds such as thioglycollate and cysteine. Characteristic of many anaerobes is the absence of a cytochrome system, but the presence of flavine nucleotides which function in the transport of hydrogen. Employing the usual techniques we have been unable to detect the presence of any cyto-

chrome c in *Trichomonas vaginalis* Thus far, there is no report of any of the cytochromes being present in this organism. Through the use of extraction procedures and paper chromatography both riboflavin and flavin mononucleotide were isolated from the cell. When the cell contents were assayed microbiologically for the presence of riboflavin a concentration of 75 mg /g of cell dry weight was found. This level of riboflavin concentration was not found to differ greatly from that found in bacteria.

Trichomonas vaginalis with all its requirements for a reduced redox potential has been reported by several investigators, NINOMIYA AND SUZUOKI (1952), KUPFERBERG et al. (1953), READ AND ROTHMAN (1955) AND WIRTSCHAFTER et al. (1956a) as taking up oxygen when manometric experiments are conducted with heavy cell suspensions or cell extracts. Such a phenomenon would seem to contradict the basic nature of the organism. Following the lead provided by the report of MALLIN AND SEELEY (1958) who observed this phenomenon in an anaerobic bacterium, *Clostridium perfringens* an investigation was made into the presence of a DPNH oxidase system in *T vaginalis* Such a system is capable of oxidizing the niacin containing coenzyme, DPNH, directly This system was investigated employing manometric procedures in which a cell-free extract of *T vaginalis* served as the supply of the enzyme(s) and reduced DPN as the substrate. The oxygen uptake was found to bear a direct relationship to the amount of substrate present. No definitive statement can be made as to whether the oxidation resulted from a single enzyme or group of enzymes since only the crude preparation was examined. The results are explicit, however, with regard to the uptake of oxygen and its relationship to DPNH oxidation. See Figure 1

A second point of major significance in the metabolism of *Trichomonas vaginalis* is the method by which it metabolises glucose. The organism has been reported by a number of investigators as producing lactic acid. KUPFERBERG et al. (1953) AND READ AND ROTHMAN (1955) have both made reference to the high concentration of lactic acid produced by *T vaginalis* Chromatograms of small samples of growth medium after extraction with ether revealed the presence of no other organic acid. When large volumes of medium, of the order of 4 liters, extracted as described by KUPFERBERG et al. (1953) were examined by paper chromatography three acids were detected lactic, malic and a third, as yet unidentified acid. See Figure 2 The mechanism by which glucose is broken down to form such large

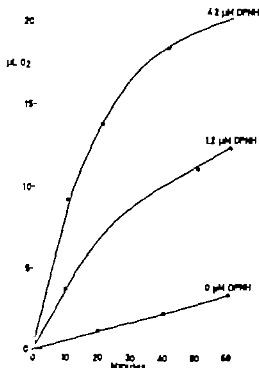


Fig. 1 The oxidation of DPNH by cell-free extracts of *T. vaginalis*. The tests was performed employing standard Warburg respirometer equipment and technique. Contents of reaction flasks (approximately 15 ml.): 1 ml. 0.6 M phosphate buffer pH 6.0 0.5 ml. cell extract (equivalent of 1.3×10^8 cells) 0.2 ml. 0.001 M $MnSO_4$, DPNH (Pabst) 14.2 µ moles/ml., in side arm 0.2 ml. 30% KOH in center well total volume brought to 3.0 ml. with distilled water Conditions atmosphere, air; temperature, 37° C.

Fig. 1 *L'oxydation de DPNH par des extraits acellulaires de Trichomonas vaginalis. Les expériences furent pratiquées avec l'équipement et selon la technique standarde du spiromètre de Warburg. Contenu des flacons de réaction (d'environ 15 ml) 1 ml tampon phosphaté 0,6 M, pH 6,0; 0,5 ml d'extrait cellulaire (équivalent à 1,3 10^8 cellules) 0,2 ml sulfate de manganèse 0,001 M DPNH (Pabst) 14,2 µ molécule/ml dans le tube latéral 0,2 ml de KOH à 30% dans le tube central le volume total est complété par de l'eau distillée à 3,0 ml. Conditions air atmosphérique, température à 37° C*

Fig. 1 Die Oxydation von DPNH mit zellfreien Extrakten von Trichomonas vaginalis. Die Untersuchungen wurden nach der Standard-Warburg-Methode gemacht. Inhalt des Reaktionsmittels (ca. 15 ml 1 ml 0,6 M-phosphat Buffer pH 6,0 0,5 ml Zellextrakt entsprechend 1,3 10^8 Zellen, 0,2 ml 0 001 M $MnSO_4$, DPNH (Pabst) 14,2 µmol/ml im Seitenarm 0,2 ml 30% KOH in der Mittelwand; Gesamtvolumen mit dest. Wasser auf 3,0 ml gebracht.) Bedingung Atmosphäre Luft, Temperatur 37° C.

concentrations of lactic acid has been reported on by Wirtschafter and Jahn (1956) and Wellerson and Kupferberg (to be published).

These reports demonstrate that *T. vaginalis* seems to follow the classical Embden-Meyerhof scheme for the degradation of glucose

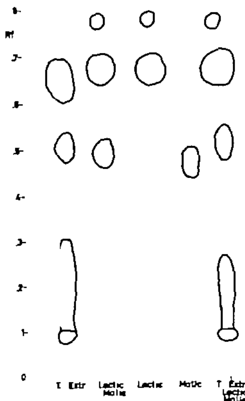


Fig. 2 A paper chromatogram of the acids produced by *T. vaginalis* during growth. The chromatogram was run ascending at 24° C. for 16 hours. Solvent: butanol, 95; formic acid, 5; saturated with water. Paper, WHATMAN 1. The paper was dried, steamed gently and sprayed with brom phenol blue indicator (45 mg./100 ml. ethanol), pH 7.3.

Fig. 2. Chromatogramme sur papier des acides produits par le Trichomonas Vaginalis pendant sa croissance. Chromatogramme obtenu par la méthode ascendante à 24° C pendant 16 heures. Solvant butanol 95 acide formique 5 saturation par de l'eau, papier Whatman-1. Le papier fut séché, passé légèrement à la vapeur et arrosé par pulvérisation avec un indicateur au bleu de bromo-phénol (45 mg/100 ml d'éthanol) pH 7,3.

Fig. 2. Papierchromatographie der produzierten Säuren von T. vaginalis während des Wachstums. Das Chromatogramm wurde bei 24° C während 16 Stunden durchgeführt. Lösungsmittel: Butanol 95, Formolsäure 5; gesättigt mit Wasser. Papier Whatmann-1. Das Papier wurde getrocknet und mit einem Brom-Phenolblau-Indikator besprengt (45 mg/100 ml Ethanol).

through the various phosphorylated intermediates ending with pyruvate which is subsequently converted to lactic acid. Evidence for the presence of most of the intermediates and enzymes involved has been described.

Recently we have examined another aspect of metabolism in which lactic acid plays a significant role, that of carbon dioxide fixation (unpublished data). This phenomenon, once thought to be the exclusive property of photosynthetic systems is now known to exist in protozoa as well as bacteria. Six years ago, KUPFERBERG reported on the fixation of radioactive carbon dioxide by *T vaginalis* Since that time, we have been able to isolate and identify the end product of this fixation. The only material isolated having any significant radioactivity was lactic acid. All the radioactivity was confined to the carboxyl carbon of this compound. The specific mechanism involved in the fixation has not yet been demonstrated. The usual malic acid dehydrogenase and carboxylase systems do not seem likely for the following reasons no labeled malic acid was isolated from the system and the cell extracts tested gave no indication of carboxylase activity The almost exclusive labeling of lactic acid in the carboxyl carbon in spite of a prolonged exposure (48 hours) suggests a mechanism involving an entry into the Embden-Meyerhof system. The ribulose 1,5-diphosphate-carbon dioxide fixation mediated by a carboxylation enzyme is offered as a possibility

This report constitutes some of the accumulated data concerned with one phase of the metabolism of *T vaginalis* It represents an infinitesimally small portion of the over-all physiology of the organism, yet through studies of this type it is hoped that sufficient data will result so as to provide a means for effectively eliminating the *problem of trichomoniasis.*

The data presented here represents the efforts of my colleagues, DR RALPH WELLERSON MR GEORGE DOSCHER and myself and was presented at the Conference on the Vagina, April 11 1959 under the auspices of the New York Academy of Sciences.

Summary

A series of enzymatic studies was conducted on the carbohydrate metabolism of *T vaginalis* employing cell-free extracts. The results provide evidence for the existence of functional EMBDEN-MEYERHOF pathway in glucose dissimilation. The principal product of anaerobic glycolysis, lactic acid, was produced in high concentration. Analyses of cellular material showed that *T vaginalis* contained high glycogen content, 17% of the dry weight of the cell.

Trichomonas vaginalis an anaerobe, is one of few nonchlorophyll-containing protozoans capable of fixing carbon dioxide Almost the entire amount of radioactive carbon dioxide supplied during the course of growth was found to be fixed in lactic acid. No significant portion of radioactivity remained within the cell. Degrading the lactic acid.

only the carboxyl carbon was found to be labelled. Various aspects of the fixation mechanism were investigated.

Chemical analyses and isolations were carried out on the protoplasm to provide additional information concerning the physiology of this protozoan parasite.

Studies of this nature may some day provide a clue leading to the chemotherapy of trichomoniasis.

Résumé

Une série d'études enzymatiques mettant en œuvre des extraits sans cellules fut entreprise sur le métabolisme des hydrates de carbone du Trichomonas vaginalis. Les résultats montrent l'existence d'un moyen fonctionnel EMBDEN-MEYERHOF dans la désassimilation du glucose. Le principal produit de la glycolyse anaérobie, l'acide lactique, fut produit à des concentrations élevées.

L'analyse de la matière cellulaire montra que le *Trichomonas vaginalis* contenait une proportion élevée de glycogène, 17% du poids sec de la cellule.

Le *Trichomonas vaginalis* un anaérobie, est l'un des rares protozoaires sans chlorophylle capable de fixer le CO_2.

La presque totalité du CO_2 radioactif fourni pendant la croissance fut retrouvée combinée à l'acide lactique. Pratiquement aucune radioactivité résiduelle ne fut trouvée dans la cellule.

Par dégradation de l'acide lactique seul le carbone de la fonction carboxyle fut retrouvé marqué.

On examina divers aspects du mécanisme de fixation.

Des analyses chimiques et des isolements furent également faits sur le protoplasme afin de mieux étudier la physiologie de ce protozoaire parasite.

Zusammenfassung

Eine Serie von enzymatischen Studien mit zellfreien Extrakten wurde über den Kohlehydrat-Stoffwechsel der Trichomonas durchgeführt. Die Resultate zeigten einen funktionierenden Embden-Meyerhof-Weg in der Dissimilation von Glukose. Milchsäure wurde in vermehrtem Maße gebildet. Die Analyse der Zellmaterialien der Trichomonas vaginalis zeigte beträchtliche Glykogenwerte, 17% des Trockengewichtes der Zelle. Die Trichomonas ist eine der seltenen anaeroben Protozoen, die ohne Chlorophyll fähig sind, CO_2 zu fixieren. Das gesamte während des Wachstums zugeführte, radioaktive CO wurde an der Milchsäure fixiert wiedergefunden. Kein signifikanter Teil von radioaktiver Substanz verblieb in der Zelle. Nur das Karboxyl fand man beim Abbau der Milchsäure markiert. Chemische Analysen und Isolierungen wurden ebenfalls vom Protoplasma gemacht.

Willcox, R. R.: Treatment of vaginal trichomoniasis with aminitrozole and trichomycin given orally. Proc. 1st Canad. Symp. Montreal 1959. Gynaecologia 149 (Suppl.) 122–127 (1960)

St. Mary's Hospital, London, England

Treatment of Vaginal Trichomoniasis with Aminitrozole and Trichomycin Given Orally

Traitement de la trichomonase vaginale par l'Aminitrozole et la Trichomycine par voie buccale

Behandlung der Vaginaltrichomoniasis mit Aminitrozol und Trichomycin durch orale Applikation

R. R. Willcox

(1) Introduction

Vaginal infection with trichomoniasis is widespread and world-wide. Reported figures of incidence have varied from 5.3% in a birth control clinic (Whittington 1951) to 20–30% in obstetrical and gynaecological clinics (Priddle and Gar Li, 1953 Kean and Day 1954) amongst hospital patients in the U.S.A. (Davis, 1955) and cotton workers in China (Yang and Li 1957). Even higher rates have been recorded as 46–54% in pregnant Africans (Lambillon et al. 1954), 53% in gynaecological patients before hysterectomy (Woodall et al. 1956) and 60% in prostitutes (Whittington, 1958)

Many are the treatment agents used locally which fact is itself an indication of the unsatisfactory nature of all. These include the oldest most tried acetarsol (Cuthbert 1955) arsenical and bismuth preparations (Reich et al., 1955) copper sulphate (Lee and Keifer, 1954) amidonitrothiazole (Bushby et al. 1955) diiodohydroxy quinoline (Gready 1956) fluoroquine (Bieren 1953 Raddin 1957), di chlorohydroxy quinaldine (Willcox, 1959) furazolidine (Rogers et al. 1956), hexidine derivatives (Hoeffer et al., 1957) mercurochrome (Ferguson and Edgerton 1950), silver picrate (Baum 1958) sodium lauryl sulphate (Carron, 1955), sulphonamides (Karnaky 1951) tetronyl (Hundley et al. 1950) amethocaine and amylocaine (Stewart et al 1957) and complex mixtures to keep the pH of the

vagina at 2.0–2.5 (KARNAKY 1958) – to name but some in the chemical field.

Hormones as stilboestrol (TINSLEY 1954) and cortisone (ROLAND et al., 1956) have also been tried as have many antibiotics including anisomycin (GARDUCKI et al., 1953) chlortetracycline (MCVAY et al., 1949), endomycin (WILKINS AND HENSHAW 1954), chlortetracycline (GREENE, 1952), penicillin (WALKER et al., 1951), polymyxin (KISTNER AND DUNCAN, 1954), trichomycin (MAGARA et al. 1954) and tyrothricin (IGER AND KUPPERMAN 1955) With the exception of penicillin, which has proved of little value, and cortisone which is suppressive of symptoms only most of these agents have been reported upon more or less favourably but while many have equalled none have improved upon the oldest most tried preparation acetarsol (CATTERALL AND WILLIAMSON, 1955).

Failures are frequent particularly after subsequent menstrual periods. The causes of failure have been considered to lie in external reinfection and internal reinfection from residual trichomonads in the urine and Skene s tubules (NICOL et al., 1952). Indeed the surgical obliteration of Skene s ducts by electrocautery has been recommended for chronic cases (RIBA, 1956).

The need for an effective systemic drug has for long been apparent. The various substances so far tested by mouth have not so far met with success. These include atebrin (HAMMER et al., 1954) chloroquine (SWARTZWELDER, 1955), and thyroid extract (KREIG, 1954). Even psychotherapy has been recommended (FILLER, 1955). The present paper concerns the use of two substances used systemically viz *aminitrozole* and *trichomycin*

(2) *Cases treated with Aminitrozole*

General experience

Aminitrozole (2-acetylamino-5-nitrothiazole) has been used for many years in the treatment and prevention of blackhead disease (entero-hepatitis) in turkeys – which disease is caused by a flagellated protozoon (WALETZKY 1950). COCKLER et al. (1955) showed that this drug had considerable anti-trichomonal activity *in vitro* and that, given orally or intra-peritoneally in mice infected with *T foetus* it would eradicate the body-cavity infection in these animals. They also claimed it to be effective in experimental infections with *T vaginalis* in mice.

Plentl et al. (1956) treated 124 females with vaginal trichomoniasis with aminitrozole using a daily dosage of 300–600 mg for 6–10 days. In the higher dosage range subjective side reactions of nausea, abdominal pains, anorexia (and occasionally a dark discolouration of the urine) were disturbing although no abnormal changes were detected in the blood or urine. If the daily dose was reduced to 300 mg and the treatment spread over 7–10 days the side effects were obviated. Of 48 patients so treated a parasitological cure rate of 35% was reported. Perl et al. (1956) claimed that aminitrozole in doses of 300 mg daily would eliminate culturally detectable trichomonads from approximately one third of women treated but these authors used also some local therapy at the same time. Gardner and Dukes (1956) gave 100 mg of aminitrozole orally three times a day for 15 days and stated that good results were obtained in 22 of 44 women treated.

In Britain, however, the treatment of vaginal trichomoniasis using aminitrozole by mouth has given entirely unsatisfactory results (e.g. Willcox, 1957 Catterall and Nicol, 1957 Barnes et al., 1957 Dunlop et al. 1958) and the promising claims made by the American authors have not been substantiated. The matter has been further reviewed in the U.S.A. by Feo and Fetter (1958) who concluded that a dosage of 100 mg given 3–4 times a day for periods up to 10 days was not effective but in doses of 300 mg four times a day it had therapeutic potentialities although the toxic effects obtained were too great for general use.

Personal experience

Aminitrozole was given orally in 100 mg pink-coated tablets 2–4 times daily to 16 patients, *T vaginalis* having been recovered from all by dark field examination before therapy No local treatment was given. No untoward side reactions were noted but the results obtained were uniformly bad (Table I).

Thus of 16 patients treated with a total dosage of 1.8–4 9 g given in divided daily dosage of 300–400 mg for 6–14 days, 13 were followed and *T vaginalis* was recovered after therapy from all.

In addition to the foregoing, aminitrozole was used also without success in the treatment of non-gonococcal urethritis (Willcox, 1957a). Of 49 patients treated with 1 8–2.1 g 45 were followed and there were 22 recurrences (48.9%).

Table I

Results of Treatment of Vaginal Trichomoniasis with Aminitrozole given Orally

Total dose g.	Total daily dose mg	Duration of treatment (days)	Patients treated	Patients followed	Trichomonads present at end of therapy
4.9	300–400	14	1	1	1
4.2	300	14	1	1	1
3.0	300	10	1	1	1
2.6	400	7	2	2	2
2.4	400	6	2	1	1
2.1	300	7	5	3	3
1.8	300	6	4	4	4
Totals			16	13	13

(3) *Cases treated with Trichomycin*

General experience

Trichomycin is a Japanese antibiotic made from the soil actinomycete *Streptomyces hachijoensis* which takes its name from the island of Hachijo from where the soil sample was originally obtained. It was isolated by Hosoya and his colleagues at the University of Tokyo. It is claimed to be potent against protozoal parasites, fungi, and yeasts. It is used topically in vaginal thrush trichomonatous vaginitis and fungal skin infections. It was shewn to be effective locally in trichomonatous vaginitis by Magara et al. (1954). Although it has been used systemically in trichomoniasis reports from outside of Japan (e.g. by Catterall and Nicol, 1957 and Willcox, 1959a) have not been promising

Personal experience

Trichomycin has been given orally to 13 patients with trichomonatous vaginitis, *T. vaginalis* having been recovered before treatment by dark-field examination. Eleven patients received 2 tablets each of 20,000 units four times a day (a daily dose of 160 000 units) for periods of 3–7 days with a total dosage of 20–54 tablets or 400,000–1,080,000 units. Two patients were treated with tablets each containing 50,000 units. One received a total of 1 600,000 units over 4 days but the other lost her tablets before she had taken any and when she returned after one week trichomonads could not be found!

The results in the remaineder were bad. One patient defaulted

Plentl et al. (1956) treated 124 females with vaginal trichomoniasis with aminitrozole using a daily dosage of 300–600 mg for 6–10 days. In the higher dosage range subjective side reactions of nausea, abdominal pains, anorexia (and occasionally a dark discolouration of the urine) were disturbing although no abnormal changes were detected in the blood or urine. If the daily dose was reduced to 300 mg and the treatment spread over 7–10 days the side effects were obviated. Of 48 patients so treated a parasitological cure rate of 35% was reported. Perl et al. (1956) claimed that aminitrozole in doses of 300 mg daily would eliminate culturally detectable trichomonads from approximately one third of women treated but these authors used also some local therapy at the same time. Gardner and Dukes (1956) gave 100 mg of aminitrozole orally three times a day for 15 days and stated that good results were obtained in 22 of 44 women treated.

In Britain, however the treatment of vaginal trichomoniasis using aminitrozole by mouth has given entirely unsatisfactory results (e.g. Willcox, 1957 Catterall and Nicol, 1957 Barnes et al., 1957 Dunlop et al., 1958) and the promising claims made by the American authors have not been substantiated. The matter has been further reviewed in the U.S.A. by Feo and Fetter (1958) who concluded that a dosage of 100 mg given 3–4 times a day for periods up to 10 days was not effective but in doses of 300 mg four times a day it had therapeutic potentialities although the toxic effects obtained were too great for general use.

Personal experience

Aminitrozole was given orally in 100 mg pink-coated tablets 2–4 times daily to 16 patients, *T vaginalis* having been recovered from all by dark-field examination before therapy No local treatment was given. No untoward side reactions were noted but the results obtained were uniformly bad (Table I)

Thus of 16 patients treated with a total dosage of 1.8–4.9 g given in divided daily dosage of 300–400 mg for 6–14 days 13 were followed and *T vaginalis* was recovered after therapy from all.

In addition to the foregoing, aminitrozole was used also without success in the treatment of non-gonococcal urethritis (Willcox, 1957a). Of 49 patients treated with 1.8–2.1 g 45 were followed and there were 22 recurrences (48.9%)

400 mg, pendant une période de 6 à 14 jours avec une dose totale variant entre 1,8 à 4,9 g de produit.

13 malades furent suivies et le T. V. put être retrouvé, à la suite du traitement, chez toutes les malades.

L'aminitrozole a été employé avec succès depuis quelques années pour la prévention de l'entérohépatite du dindon, maladie causée par un protozoaire flagellé.

On avait prétendu qu'il était actif dans la trichomonase humaine.

Un antibiotique japonais, la trichomycine, avait également été indiqué comme ayant une activité dans cette maladie, par voie générale.

La trichomycine fut administrée par voie buccale à 13 malades atteintes de trichomonase du vagin, à des doses totales allant de 400 000 à 1 500 000 unités pendant 3 à 7 jours.

Une malade perdit ses comprimés avant d'avoir pu en prendre un seul et une autre abandonna avant que l'on put observer les résultats du traitement.

On retrouva les trichomonas dans le vagin chez 10 (90,9%) des 11 malades restantes.

En conclusion, l'aminitrozole et la trichomycine n'ont pratiquement eu aucune action sur la trichomonase du vagin, aux doses employées.

Zusammenfassung

1. Es wird über die verschiedenen Behandlungsarten der Trichomonas vaginalis berichtet.

2. Diese Arbeit beschäftigt sich mit zwei Serien von Patienten mit Trichomonas vaginalis, welche mit Aminitrozol und Trichomycin behandelt wurden.

3. Bei 13 von 16 Patientinnen, welche mit 1,8–4,9 g Aminitrozol während 6–14 Tagen behandelt wurden, wurde nach Therapieende noch Trichomonas im Vaginalfluor nachgewiesen.

4. Bei 10 von 11 Patientinnen wurden nach der Behandlung mit Trichomycin noch Trichomonas nachgewiesen.

Jones C. P., Carter B. and Thomas, W. L.: The treatment of resistant or recurrent vaginal trichomoniasis with lactic acid jelly and lactic acid douches. Proc. 1st Canad. Symp., Montreal 1959. Gynaecologia 149 (Suppl.): [illegible] (1960)

From the Department of Obstetrics and Gynecology Duke University Medical Center, Durham, N. C.

The Treatment of Resistant or Recurrent Vaginal Trichomoniasis with Lactic Acid Jelly and Lactic Acid Douches

Traitement des trichomonases vaginales rebelles ou récidivantes par la gelée et les injections vaginales d'acide lactique

Die Behandlung von resistenter oder rückfälliger Vaginaltri[illegible]se mit Milchsäuregelee und Milchsäureduschen

Claudius P. Jones, Bayard Carter and Walter L. Thomas

Introduction

The problem of resistant or recurrent trichomoniasis is one with which most gynecologists are familiar. Therapy is either not effective, or what appears to be effective therapy is followed by recurrences or reinfections after cessation of treatment, or following subsequent menstrual periods. Temporary local eradication of trichomonads is frequently accomplished with a number of therapeutic agents. Unfortunately few of these are physiologic and many cannot be used for an extended time without the possibility of vaginal irritation or of allergic reactions.

Evidence tends to show that recurrences are not due entirely to the lack of response to local therapy. It is known that trichomonads can survive in sites not affected by vaginal therapy (Bedoya, Kean Yanzoa et al.). Furthermore, recent studies (Bauer, Perl et al., Durel and Roiron, Bedoya, Keutel, Durel) have shown that the asymptomatic exposed male is a more common source of reinfection than was previously believed. It is probable that reinfection occurs from both endogenous and exogenous sources. An ideal therapy

should eliminate sources of reinfection. With our present methods this very rarely occurs.

During the age of ovarian function, the use of acid preparations and particularly lactic acid, for the treatment of certain types of vaginal infections has a sound physiologic basis. Normally during this period the vagina is acid, the vaginal mucosa contains abundant glycogen and the incidence of lacto-bacilli (Doderlein's bacillus) and other aciduric bacteria is high. Furthermore most of the free acid in the vagina is in the form of lactic acid. Whether normal amounts of lactic acid depend on glycogen breakdown by bacteria or on other unknown factors has not been satisfactorily determined.

It is known, however, that the increased discharge in patients with trichomoniasis and with non-specific vaginitis is featured by lower amounts of lactic acid and by a high pH. In both forms of vaginitis the commonly associated features are the bacterial flora. This flora is composed principally of organisms belonging to the non-sporulating anaerobic, and microaerophilic groups. These organisms occur in symbiosis and in vitro produce both gas and a foul odor. Their optimum pH requirements for growth are in the range of neutrality. Although the question has not been satisfactorily settled, in clinical trichomoniasis it is likely that the associated bacteria may be equally responsible for the frothy odorous discharge.

Trichomonads occur in the vagina of patients who have no symptoms. Therefore, the diagnosis of clinical trichomoniasis is based on the patient's complaints as well as on the clinical and microscopic findings. Without the primary complaint of increased discharge other symptoms rarely occur. Secondary symptoms are mild to moderate pruritus vulvae, soreness, irritation, burning, dyspareunia, odor and occasionally urinary frequency. The amount of discharge may vary from slight to amounts requiring the use of perineal pads. Clinically the discharge contains no mucus, is thin, is yellowish to green in color, and commonly is frothy and odorous. Cervico-vaginal petechiae frequently occur, but petechiae or frothy discharge are not pathognomonic of trichomoniasis. All of the symptoms are usually accentuated during or following the menses.

In patients with ovarian function, bacterial typing of gram stained vaginal smears is a valuable adjunctive method in the diagnosis of vaginal infections and in following patients during and after treatment. The presence or absence of lacto-bacilli (Doderlein's

bacillus) is a rough but good indication of the normality of the vagina in considering its bacterial content.

In bacteriologic studies patients with clinical trichomoniasis and non-specific vaginitis have as a rule type III vaginal smears. A type III vaginal smear shows no lacto-bacilli by Gram's stain.

Since not all patients without vaginal lacto-bacilli have vaginitis or increased discharge, smears which contain only lacto-bacilli (type I smears) should be regarded as "ideal" rather than as the absolute normal. The intermediate, or type II smear, contains mixed organisms in addition to lacto-bacilli. In the present study an attempt was made to use the smear method in addition to the direct microscopic examination for trichomonads as a partial guide to determine intervals between therapy. The treatment to be described was developed primarily for those patients who had failed to respond to other treatment, or who required prolonged therapy. *No attempt was made* to establish a "cure" as determined by follow up examinations after termination of treatment. This was not attempted because early in this study it was found that if therapy were discontinued, recurrences were common even in those patients who showed a complete reversion of the vaginal bacterial smear type from type III to type I.

Preliminary Studies

The use of lactic acid for the treatment of vaginitis and cervicitis is not a new form of therapy (DAVIES, ELDER, GREENHILL). On the other hand, there are no studies which attempt to determine the proper dosages or methods of application required to obtain optimum results. The present study was undertaken because it had been noted that the symptoms in patients with resistant or recurring trichomoniasis could be controlled by increasing, to the patient's tolerance, the amount of lactic acid (85% USP) used in warm water douches. The tolerance factor proved to be variable but the results obtained were superior to those obtained when the usual smaller amounts were used.

Because of this observation we undertook to evaluate: (1) the average patient's acceptance of a particular type of lactic acid jelly and lactic acid douche material containing amounts of lactic acid approaching the patient's tolerance (2) the effectiveness of the two methods of application when they were used alone or consecutively to control symptomatology in patients who had failed to respond to other treatment (3) the toxicity and complications associated with

the prolonged use of both preparations (4) the irritative properties of 5% lactic acid jelly when applied to the vaginal mucosa of albino rabbits (5) changes in the bacterial and protozoal flora of patients undergoing treatment.

Lactic Acid Jelly

For the preliminary studies, lactic acid jellies were prepared in a base with polyethylene glycol as a surface active agent. Urea was added as a proteolytic agent.* The amounts of lactic acid added to the base varied from 3 to 10%. With different concentrations clinical tests were done on patients in an effort to determine effectiveness and tolerance. During the initial studies it was found that some patients could tolerate 10% jelly without difficulty. On the other hand, marked burning was a common complaint in other patients. In general, the severity of the burning appeared to be related to the degree of the vulvovaginal irritation. However, burning was not a constant complaint and tolerance in some patients appeared to be associated with psychosomatic factors. Despite burning patients who tolerated and continued the use of 10% jelly showed clinical improvement with a decrease in the degree of hyperemia and vaginitis. Further tests showed that the least amount of lactic acid which could be used in the base and which still would produce relatively good results was in the range of 5 to 6%. Smaller concentrations were consistently less effective. With 5% jelly vulvar burning still occurred in some patients during the initial stages of therapy. This did not, however, prove to be a problem when the patient was informed that it would occur, but would improve as the irritation decreased and that no harm would result.

Lactic Acid Douches

It was found that 5% and stronger lactic acid jellies were more effective than strong lactic acid douches in the temporary eradication of the trichomonads from the vagina of patients with severe infections. However when the jelly therapy was terminated, recurrences almost invariably occurred. From the patient's standpoint, long term jelly therapy of any type is regarded as "extremely messy". Because of this complaint, jelly was used in the initial stages of treatment of the severe infections and douches for the milder infections and for prolonged therapy to prevent recurrences.

---

* The acid jel is to be made available as Pernox Jel by Westwood Pharmaceuticals, Buffalo, New York.

The lactic acid used as a douche was 80% lactic acid with polyethylene glycol as a surface active diluent, sodium dioctyl sulfosuccinate as a surface active agent *

When mixed with warm water it produced a sudsy" type douche which was preferred by patients who had the opportunity to use the special solutions and the 85% USP lactic acid. Theoretically the surface active solution should be superior but no controlled comparison studies were done.

Since only strong douches appeared to be very effective, it was decided to lengthen the interval between douches rather than to decrease the concentration of lactic acid. Initially amounts of four tablespoonfuls (two ounces) in one quart of warm water were used for some patients. Eventually this amount was reduced to two tablespoonfuls in one quart of water and this amount appeared to be the minimum amount which would produce satisfactory results. With *this amount of lactic acid we did not advise more than one douche* daily As soon as possible the interval between douches was increased. One quart of water proved adequate for a single douche. For the patients seen by the principal investigators attempts were made to regulate the interval between douches by the patient's response, as based on repeat vaginal examinations, the presence or absence of trichomonads and by changes in the bacterial flora as shown by the presence of lacto-bacilli.

Animal Experiments

The irritative properties of the 5% lactic acid jelly were studied by daily instillations into the vaginas of female albino rabbits. For controls two vaginal jellies were studied in a similar manner One control jelly was an experimental cream containing 0.1% gentian violet. The second cream contained 10% sulfathiazole. At varying times during sixteen days the rabbits were sacrificed and their vaginas were photographed and examined for evidence of irritation. Of the three jellies tested the lactic acid jelly was found to be the least irritating and was completely non irritating in seven of nine test animals. In contrast, varying degrees of irritation were present in all of the eighteen test animals used for testing the two control formulas.

The acid douche is to be made vailable as Pernox Douche by Westwood Pharmaceuticals, Buffalo, New York.

Material

One hundred and forty two patients were treated with douches or a combination of jelly followed by douches. In one hundred and thirty nine patients the diagnosis was trichomoniasis and in three patients the diagnosis was non-specific vaginitis. Twenty seven of the one hundred and forty two patients were excluded for one or two reasons nine were excluded for lack of follow-up examinations and eighteen for lack of necessary laboratory data. The eighteen patients with incomplete laboratory data were treated by two outside co-operating physicians who considered the results excellent in thirteen patients. Two patients were still under observation and for one patient there was no follow up

Of the one hundred and fifteen remaining patients, eighty four were private patients and thirty one were clinic patients. One hundred three patients were white, eleven were colored and there was one Indian. Ninety five patients were married, eight were single, seven were divorced, four were separated, and one was a widow Twenty four patients were nulliparous and the remaining were multiparous. Five of the patients were pregnant. Ten were less than twenty years of age, thirty were between twenty and thirty years, fifty three were between thirty and forty years, fourteen were between forty and fifty years, and eight were between fifty and sixty years.

The eighty four private patients were patients of twenty different physicians. Thirteen of the physicians were former residents now doing private practice and seven were members of our present upper staff. An outline suggesting methods of therapy was furnished all outside cooperating physicians.

Of the one hundred and fifteen patients with complete data ninety two gave a history of previous treatment. All of the common forms of therapy oral as well as local were listed. Two patients had had elsewhere hysterectomies apparently in misguided attempts to control the vaginal discharge. The duration of the symptoms ranged from a few weeks to ten years or more. Some of the patients were receiving treatment prescribed elsewhere when first seen. Previous treatment was either denied or not recorded in the history of seventeen patients. Several of the patients seen by the principal investigators had a history of previous psychiatric consultations and were referred back to the psychiatrist after the vaginal discharge was under control.

Methods of Treatment

Trichomoniasis as a syndrome may cause slight discharge, partial disability because of profuse discharge, irritation, foul odor use of perineal pads or dyspareunia. For this reason we attempted to individualize each patient and vary the treatment accordingly For example some patients with only minor symptoms were adequately controlled after a short period of daily douches and by douches at or following the menses. Other patients with moderate symptoms were started on daily douches with a more gradual lengthening of the interval between them. Difficult infections, or infections which failed to respond satisfactorily to the above regimens received jelly therapy prior to the use of douches. Those patients received jelly therapy twice daily for a minimum of fourteen days. While on jelly they were instructed not to take douches or to use perineal pads or tampax, but were advised to wear tight fitting cotton underpants and to make frequent changes. Sponge baths and showers were permitted as desired but tub baths were discouraged. When vulvar irritation was present patients were advised that burning would occur following the use of the jelly but that the burning would not produce more irritation.

Since we were attempting to evaluate symptoms during treatment and to determine the ability of the acid to rid the vagina of trichomonads or to change the bacterial flora, the routine in our vulvovaginitis clinic was outlined as follows: On the initial visit the patient's history was taken on a special history sheet. This sheet stressed symptoms, duration, amount of disability previous treatment, etc. On each return visit the same method of questioning was used. When the diagnosis was obvious on the first visit as determined by symptoms, hanging drop and smear type, the patient was started on therapy When there was a suspicion of a complicating mycotic infection and the fungus could not be detected by direct microscopic examination, therapy was delayed until the result of the fungus culture was known.

Initially most of the patients were started either on jelly therapy twice daily or on one lactic douche daily During the initial stages of treatment patients returned at two week intervals for reevaluation. If on the first return visit, patients on jelly were free of trichomonads, they were told to take one douche daily for two weeks. Reevaluation thereafter was done on the basis of the hanging drop and the smear type, i.e. the presence or absence of lacto-bacilli. Once the interval between douches had been increased the patient was seen less often

but advised to decrease the interval between douches if she had an increase in discharge. Treatment was important during menstruation and was not interrupted. Instructions were given to all patients on the proper method of taking a douche.

Results

Results are not reported as cures. Most of the patients seen by the principal investigators were on spaced douches at the time of the last vaginal examination. Patients who stopped therapy against advice and were seen later with a recurrence were included in the negative group provided they were negative on previous active therapy. This was an indication of control rather than cure. One hundred four of the one hundred twelve patients with trichomoniasis were negative and were asymptomatic when last seen. The three patients with non-specific vaginitis showed normal vaginas and were asymptomatic. Eight patients on douches had positive microscopic examinations for trichomonads but were relatively asymptomatic. This group probably could have been rendered trichomonads free by decreasing the interval between douches.

Influence on Bacterial Flora

Acidification of the vagina with lactic acid influenced the incidence of lactobacilli as evidenced by changes in smear type. Despite the fact that smear types were not recorded on all patients treated by outside physicians a total of sixty-two of eighty-nine patients showed in smears lacto-bacilli which were not present at the beginning of therapy. This indicates that the inoculation of the vagina with lacto-bacilli is not necessary provided the pH of the vagina is altered. Although some patients developed type I smears, the most common change was to type II smears which showed varying percentages of lacto-bacilli. Vaginal smears were used as a rough index for douche spacing but it was found that the development of type I smears did not indicate cure and that if therapy were stopped recurrences occurred in some patients with type I smears.

Associated Therapy

Intravaginal hormonal therapy was used prior to or associated with lactic acid therapy in those patients who showed evidence of

atrophic vaginal changes. This group was placed on lactic acid treatment if the hormonal therapy failed to control the trichomoniasis. Patients who had had the ovaries removed were given oral Premarin in addition to lactic acid therapy

Contraindications and Complications

Lactic acid vaginal therapy was contraindicated in patients who were vaginal carriers of *Candida albicans* Carriers became symptomatic and the symptoms were intensified in patients with clinical mycotic infections. For this reason we did not use this therapy in diabetic patients and but rarely in the pregnant patient. On the other hand, some of the patients developed positive vaginal cultures for *Cryptococci* and the less pathogenic species of *Candida* while on therapy which did not interfere with treatment. Seven patients seen by the principal investigators developed symptomatic vaginal mycotic infections while receiving lactic acid therapy All seven of the patients had positive vaginal cultures for *Candida albicans* and all were negative for trichomonads at the time of the mycotic complication. Mycotic vulvovaginitis should be suspected in those patients who develop vulvar pruritus while on lactic acid therapy

Desquamation of Epithelium

Some patients while on therapy showed excessive desquamation of the squamous epithelium of the vagina. This desquamation was not accompanied by hyperemia or by irritation and probably represented a harmless temporary reaction Desquamation occurred only in the superficial layers of squamous epithelium and the basal layers were not involved. This reaction was commonly observed during the initial stages of treatment when the patient was using jelly twice daily or during the period of daily douches. When the interval between douches was lengthened, desquamation was not a problem. Occasionally patients complained of the complete lack of discharge or of excessive dryness.

Burning

It is known that when marked irritation is present vulvar burning is a common complication of many types of vaginal jelly or douche therapy As a rule the burning is in proportion to the degree of

irritation of the vulva and vagina. With lactic acid, burning occurs primarily in the initial stages of treatment and decreases as the irritation and hyperemia improve. When informed that in the initial phases of treatment burning might occur, but would not increase the irritation present, most patients tolerated the treatment quite well.

Comments

It is increasingly evident that the so-called "trichomoniasis syndrome" is a chronic recurrent infection featured by periods of quiescence and exacerbations. Regardless of the therapy the temporary eradiction of trichomonads from the vagina is not evidence of cure. In certain patients recurrences or reinfections are the rule rather than the exception.

Whether it is wise to regard trichomoniasis as one of the true venereal diseases is debatable. On the other hand there is considerable evidence that the exposed asymptomatic male is a common source of reinfection. Furthermore, many patients with severe infections require prolonged treatment to control symptoms and to prevent reinfections. Because of the possibility of reinfection from both endogenous and exogenous sources there is no entirely satisfactory treatment now available.

Conclusions

(1) A method of therapy using a particular type of lactic acid douches or a combination of lactic acid jelly and lactic acid douches has been described.

(2) This method of treatment has been of value in the treatment of resistant or recurrent infections.

(3) It is recommended that patients receiving this therapy be individualized and followed in order that proper spacing of douches may be determined.

(4) Prolonged use of lactic acid had a marked influence on the incidence of lacto-bacilli in the vagina of patients undergoing therapy.

Summary

A method of therapy for the treatment of vaginal trichomoniasis using a special type of lactic acid douche or combination of special lactic acid jelly and lactic acid douches is described. The method of treatment is designed primarily for those patients with resistant or recurrent infections and who require prolonged therapy for the prevention of reinfections or recurrences. A high percentage of patients with severe recurrent

infections were asymptomatic and free of trichomonads while on active therapy. No attempt was made to establish cure as determined by followup examinations after termination of treatment. However, efforts were made to establish the minimum amount of therapy necessary to keep the patient asymptomatic and free of vaginal trichomonads.

It is increasingly evident that the so-called "trichomoniasis syndrome" is chronic recurrent infection featured by periods of quiescence and exacerbations. Because of the possibility of reinfection from both endogenous and exogenous sources there is no entirely satisfactory treatment now available. Furthermore, many patients with severe infections require prolonged treatment to control symptoms and prevent reinfection. During the age of ovarian function, the use of acid preparations, and particularly lactic acid for the treatment of certain types of vaginal infections has sound physiologic basis. The prolonged use of lactic acid has marked influence on the incidence of lacto-bacilli in the vagina of patients undergoing therapy

Résumé

Les auteurs décrivent une méthode de traitement de la trichomonase du vagin mettant en œuvre une douche lactique d'un type spécial ou une association d'une gelée spéciale à base d'acide lactique et de douches à l'acide lactique. Ce traitement s'adresse particulièrement aux malades atteintes d'infections rebelles ou récidivantes, nécessitant un traitement prolongé destiné à éviter la réinfection ou les rechutes. Une proportion importante de malades autrefois atteintes d'infections récidivantes graves ne montrèrent ni symptômes ni trichomonas au cours du traitement. On n'essaya pas de contrôler la guérison telle qu'elle peut être établie par des examens ultérieurs après arrêt du traitement. Toutefois on essaya d'établir le traitement minimum nécessaire à la suppression des symptômes et à l'absence de trichomonas dans le vagin.

Il est de plus en plus évident que ce que l'on nomme habituellement le syndrome de la trichomonase est une infection chronique récidivante caractérisée par des périodes de repos et d'exacerbation. Du fait de la possibilité de réinfection d'origine endogène et exogène, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement entièrement satisfaisant. De plus de nombreuses malades atteintes d'infection grave nécessitent un traitement prolongé pour faire disparaître les symptômes et prévenir la réinfection. Au cours des années où la fonction ovarienne est active l'emploi de préparations acides, particulièrement l'acide lactique, au cours du traitement de certains types d'infections vaginales, repose sur des bases physiologiques évidentes. L'emploi prolongé de l'acide lactique une influence marquée sur la fréquence des bacilles lactiques dans le vagin des malades en cours de traitement.

Zusammenfassung

Es wird eine Methode der Therapie gegen vaginale Trichomoniasis beschrieben. Eine besondere Art von Milchsäureduschen oder die Kombination einer speziellen Milchsäure-gelee wird mitgeteilt. Die Methode der Behandlung ist vor allem für jene Patientinnen gedacht, die eine rezidivierende Infektion aufweisen und eine verlängerte Therapie zur Verhinderung der Reinfektion benötigen. Ein großer Prozentsatz der Patientinnen mit starker Infektion war während der aktiven Therapie symptomfrei. Es wurden Versuche gemacht, das Minimum der nötigen Therapie festzustellen, um eine Patientin von Trichomonas freizuhalten. Das sogenannte Trichomonasyndrom ist eine chronische Reinfektion mit Perioden der Ruhe und der Exacerbation. Wegen der Möglichkeit einer endogenen und exogenen Reinfektion besteht noch keine befriedigende Behandlungsmethode. Viele Patientinnen benötigen eine lange Behandlung zur Verhütung der Reinfektion. Während der Jahre, da die Ovarialfunktion aktiv ist, ist der Gebrauch von Milchsäurepräparaten für die Behandlung von gewissen Vaginalinfektionen eine geeignete physiologische Basis.

Siboulet, A. A propos du traitement de la trichomonase uro-génitale féminine. Proc. 1st Canad. Symp. Montreal 1959.
Gynaecologia 149 (Suppl.) 139–142 (1960)

A propos du traitement de la trichomonase uro-génitale féminine

The Treatment of the Urogenital Trichomoniasis Infection in the Female

Über die Behandlung der weiblichen Urogenitaltrich...

A. SIBOULET Paris, France

L'examen clinique et le traitement de 154 partenaires féminines d'hommes atteints d'urétrites à trichomonas vaginalis nous incitent à préciser les points suivants

1 Chez la femme, quels que soient les résultats apparents du traitement général associé au traitement vaginal local et son efficacité immédiate, il nous semble indispensable par prudence *de vérifier la possibilité d'existence d'un foyer urétral ou para-urétral et en cas de découverte de le traiter*

Chaque fois que la trichomonase uro-génitale du partenaire masculin rechute après reprise des rapports, dans tous les cas de récidive ou de rechute de la trichomonase féminine, il faut pratiquer un examen clinique précis de toute la zone urétrale. Le prélèvement urétral doit se faire en exprimant l'urètre (selon la technique préconisée par DUREL) en même temps il faut rechercher la sécrétion qui peut apparaître après expression des glandes de Skène ou de Bartholin.

En cas de résultat bactériologique négatif (GIEMSA ou mieux culture), il est nécessaire de recommencer les examens, après réactivation urétro-vésicale à l'aide d'une instillation au nitrate d'argent à 0,5% par exemple. Après réactivation de ce genre, nous avons trouvé des trichomonas vaginalis chez 16 femmes, partenaires d'hommes atteints d'urétrite à trichomonas vaginalis, alors que des examens vaginaux répétés étaient constamment restés négatifs.

Le tableau suivant résumé la fréquence des localisations para vaginales dans une de nos statistiques

Femmes partenaires d'hommes atteints d'urétrite à T. V 59	Localisations extra-vaginales du T V			
	Urètre	gl. Skène	gl. Bartho.	Utérus
14	+			
16	+	+		
15	+	+		+
9		+		
3	+		+	
2				+

En plus du traitement général (un nouveau dérivé de l'Imidazole l'hydroxy 2-éthyl-1-méthyl-2 nitro-5-imidazole – le 8823 R. P – utilisé pour la première fois en 1959 par Durel, Roiron Borel et nous-mêmes donne depuis quelques mois des résultats fort encourageants) il faut, dans ces formes urétrales de la trichomonase féminine, prescrire un traitement local.

Nous avons utilisé avec des succès variables des colorants, des crayons urétraux à base de sulfonamide, d'un composé arsenical, d acide borique et de lactose et une gelée urétrale à 5% de 8823 R. P

Les prescriptions valables pour tout foyer urétral s'imposent mise à plat des glandes de Skène avec l électrode bi-active de Durel, instillation dans les parois de l urètre et dans les glandes de Skène d antiseptiques divers, instillations à l aide de l aiguille courbe à pointe mousse, mise à plat des bartholinites...

2° Bien que dans des cas rares, l apparition ou la disparition du trichomonas vaginalis semble obéir à des lois mystérieuses (apparition sans notion de rapports suspects immédiats disparition sans traite ment soit spontanément soit après récupération d un bon état général ou hormonal) *le traitement simultané des partenaires* s'impose si l'on veut obtenir de bons résultats. Les exceptions à cette règle, soumises à des examens approfondis, ont presque toujours révélé la présence d un foyer local. Dans les cas tenaces, il faut expliquer à la malade qu'il est nécessaire de répéter les cures thérapeutiques prescrites et même de les alterner avec un certain rythme, par exemple tous les douze jours qui suivent chaque fin de règles et ceci pendant plusieurs mois.

Notons que chez 21 couples, récidivistes du trichomonas vaginalis ayant leur vie conjugale complètement perturbée par cette infestation, la guérison n a pu être obtenue qu après cessation des rapports sexuels

et prescription de traitements locaux et généraux rigoureusement simultanés.

Notons aussi que sur 40 malades atteintes de trichomonas vaginalis et bactériologiquement guéries, la reprise des rapports avec leur partenaire habituel masculin non traité a entraîné 36 rechutes.

3 La diversité et l'incertitude des traitements classiques jusqu'ici proposés font insister sur le retentissement social de la trichomonase uro-génitale et sur la nécessité d'une *cure thérapeutique psychosomatique presque systématique*

Cette thérapeutique consiste tout d'abord à « entrer dans le jeu » en écoutant patiemment ses malades peu à peu on essaie de découvrir ce que cache l'anxiété culpabilité d'un rapport extra-conjugal, crainte d'engendrer des enfants mal formés, soucis familiaux ou professionnels. Pour l'équilibre du couple il est souvent dangereux d'interdire les rapports sexuels que l'on conseillera protégés. Il est en tous cas bien souvent nécessaire de convoquer ensemble les deux partenaires, pour essayer de démontrer qu'il est impossible de définir les responsabilités respectives. Chez 154 femmes partenaires d'hommes atteints d'urétrites à trichomonas vaginalis examinées, nous avons constaté dans 20 % des cas l'installation ou l'augmentation de la frigidité. En même temps que le traitement trichomonasique, nous prescrivons dans tous les cas des cures de *Largactil* de *Nozinan* etc. et dans quelques cas nous demandons l'aide d'un psychiatre.

4 Signalons que nous avons relevé des flambées de vaginites ou de localisations urétrales à trichomonas vaginalis chez des malades ayant des troubles articulaires et venant de recevoir un traitement à base de cortisone ou de butazolidine dans une de nos statistiques, nous trouvons 12 cas de trichomonase uro-génitale féminine apparaissant au décours de rhumatismes inflammatoires chez des malades ayant eu des trichomonas vaginalis dans les antécédents.

Résumé

Ces quelques considérations sur la trichomonase uro-génitale féminine nous confirment dans notre idée que la trichomonase est une maladie dont le mode de contamination est en général celui des maladies vénériennes ; que le trichomonas vaginalis de Donné n'est pas seulement vaginale et que bien souvent la découverte d'un foyer local urétral explique les rechutes qu'enfin, il semble indispensable, dans 60 % des cas, de prescrire en plus des thérapeutiques anti-trichomonasiques une cure psycho-somatique.

Summary

The author few considerations regarding genitourinary trichomoniasis in the female have confirmed the opinion that trichomoniasis is a disease the way of contamination of which is generally that of venereal diseases; that trichomonas vaginalis is not exclusively vaginal and the discovery of local urethral focus frequently furnishes an explanation of relapses, and finally that in 80 % of cases it seems essential to prescribe psychosomatic therapy in addition to antitrichomonad therapy

Zusammenfassung

Einige Betrachtungen über die urogenitale Trichomonasinfektion bei der Frau brachten den Autor zur Überzeugung, daß die Trichomonas eine Krankheit ist, deren Übertragung im allgemeinen auf die gleiche Weise vor sich geht wie diejenige von Geschlechtskrankheiten. Bei 80 % der Fälle scheint es wichtig, neben der Antitrichomonaden-therapie auch Psychotherapie anzuwenden.

Magara, M.; Nakamura, J.; Amino, E. and Nittono, F.: Therapeutic effect of antitrichomonal drugs in female trichomoniasis. Proc. 1st Conti. Symp., Montreal 1959; Gynaecologia 149 (Suppl.): 143–147 (1960)

Dept. of Gynecology and Obstetrics Nippon Medical College, Tokyo Japan

Therapeutic Effect of Antitrichomonad Drugs in Female Trichomoniasis

Action thérapeutique des produits antitrichomonaciques dans la trichomonase féminine

Die therapeutische Wirkung von Antitr' [illegible] bei der Frau

Masanao Magara* Junichi Nakamura, Eisaku Amino, and Fumio Nittono**

Female trichomoniasis was treated with four drugs trichomycin discovered by Hosoya, AF 1231 discovered at the Research Institute of Meijiseika, 2-acetylamino 5-nitrothiazole, 3-acetylamino 4-hydroxy phenylarsonic acid and the therapeutic effects of the four were compared.

I Antitrichomonad action in vitro

Trichomonads were cultured on liquid medium (Vf Bouillon), to which the four drugs were respectively applied. The results obtained are shown in table I.

Table I

Trichomonacidal action of various antibiotics and chemicals on culture

Drug	Amount needed for the inhibition of the growth of trichomonads
Trichomycin	2.5 γ/ml.
AF 1231	ca. 6
2-acetylamino-5-nitrothiazole	5

Prof. of Gynec. and Obst. Nippon Medical College.
Medical Staff.

II Clinical Results

(1) Effect of Trichomycin

(a) Results of the treatment for trichomonas vaginalis with trichomycin vaginal tablets

Trichomonas-positive patients were given trichomycin vaginal tablets containing 50 mg of trichomycin. In all 235 patients treated, only one or two vaginal tablets of trichomycin were needed to eradicate trichomonads temporarily. The results are shown in table II. When the medication was discontinued after 4 or 5 doses, there was a recurrence within about one week. Continued administration for 10 days resulted in negative smears for a longer period. No [illegible] reactions due to trichomycin were observed in any of the patients.

Of 77 cases of the infestation seemingly cured by the treatment, on examination one month later 13 cases were found to have relapsed.

Eight of 49 cases examined one to three months after completion of the treatment had relapsed. However among 21 cases examined 3–6 months after treatment, and 12 cases examined 6–12 months after treatment, none had a recurrence of the infestation (Table II).

Table II

Cases temporarily cured of trichomonas vaginalis by the use of trichomycin vaginal tablets

389/389 = 100

Cases with recurrence of trichomonas vaginalis after temporary cure of the trichomonal infestation

in one month	in 1–3 months	in 3–6 months	6–12 months
13/77 = 17%	8/49 = 16%	0/21 = 0%	0/12 = 0%

From the above results it is seen that there was recurrence of trichomonas infestation in 32 % of the patients and most of the relapses occured within three months after the end of the treatment.

(b) Treatment of urinary tract trichomoniasis by oral administration of trichomycin in doses of 20,000–60,000 [illegible] per day

In order to prevent the recurrence of trichomonas [illegible] it is necessary that other organs such as the bladder should be [illegible] and also that trichomonads in the [illegible] of the patients be destroyed. Since the application of vaginal tablets does not act upon trichomonads in the bladder oral administration [illegible]. Trichomycin was administered daily in doses of [illegible] orally to 32 patients whose urine contained trichomonads. In [illegible] female patients trichomonads could not [illegible]

5 to 52 days, 21 days on the average, after starting oral administration. The average total dose of trichomycin used was about 900 000 units. Only 3 to 10 days were sufficient to obtain negative result in the urine of the partners. In the latter cases the average total dose used was about 450 000 units.

(c) Therapeutic results in urinary tract trichomoniasis by oral administration of trichomycin in doses of 240 000 units per day

When 61 similar cases were treated by oral administration of trichomycin in dosages of over 100 000 units (mostly 240 000 units) per day 57 of them were able to eliminate the trichomonads from the bladder within a period ranging from a minimum of 2 days to a maximum of 26 days, with an average of 6 days. In these cases, the average total dosage used was approximately one million units. The trichomonads in the urine of the partners were more quickly eradicated.

The experimental results of the oral administration of trichomycin show that about 95 % of the patients demonstrated temporary disappearance of trichomonads from the urinary tract, as summarized in table II. However follow-up observation of 21 cases after one month revealed recurrence of the infestation in 2 cases. On examination one to three months after the termination of the treatment, 3 out of 17 cases had relapsed. In contrast to these results 11 cases examined after 3–6 months and also 5 cases examined after 6–12 months from the completion of the therapy did not show any recurrence.

Table III

Cases temporarily cured of trichomonas cystitis by the use of trichomycin oral tablet
89/93 – 95 %

Cases which relapsed after temporary cure of trichomonas cystitis

In one month	in 1–3 months	in 3–6 months	in 6–12 months
2/21 – 9 %	3/17 – 18 %	0/11 – 0 %	0/5 – 0 %

As seen from the above results, recurrence of urinary tract trichomoniasis occurs mainly about three months after the termination of the treatment as in the case of trichomonas vaginitis. Incidence of relapse is 26 % consequently frequent observation and examination are required for at least 3 months after beginning the treatment, and as soon as relapse is detected, the treatment should be repeated.

(2) Effect of Antibiotic AF 1231

(a) Effect of antibiotic AF 1231 vaginal tablets:

Of 18 cases with trichomoniasis, 15 cases showed effective

elimination of trichomonads when AF tablets were used just once, and two after administration of the antibiotic twice. We continued administration for a further 10–14 days, but the precise follow up data have not yet been confirmed at the time of writing. Our general impression, however, is that there may well be numerous relapses after treatment with AF.

(b) Treatment of urinary tract trichomoniasis by AF oral tablets

AF 1231 oral tablets were given to a patient who had been positive for trichomonads in the bladder. The patient was given one tablet (50 mg) four times a day for 5 days. Examination of the urine five days later showed it to be negative for the organism. Other cases are now under observation.

(3) Effect of 2-acetylamino-5-nitrothiazole

(a) Treatment with 2 acetyl-5-nitrothiazole vaginal tablets

A few cases were treated with vaginal tablets in a dosage of one tablet daily. The treatment resulted in eradication of trichomonads in 1–3 days. However, even when the treatment was continued for 10 days, the recurrence of trichomonad infestation was not infrequently observed: 2 of 6 cases when examined after 1 week from the treatment, 6 to 10 after 2 weeks, 4 of 6 cases after 3 weeks, 3 of 3 cases after 4 weeks had relapses. Untoward side effects were also serious. Many of the patients complained of itching of the external genitalia and showed congestion of the vaginal wall after receiving as little as 2–7 tablets, but mostly about 10 tablets.

(b) Treatment with oral tablets

Oral tablets were given to 16 patients in a dosage of 300 mg daily for 10 days. Eleven of them showed temporary disappearance of the organisms. The incidence of recurrence was 2 of 2 cases after one week of treatment, 3 of 4 cases after 2 weeks, 1 of 1 after 3 weeks, 0 of one case after 4 weeks. It can be said that nearly all the patients relapsed.

(c) Trichomoniasis of the bladder

Presence of trichomonads in the bladder following oral intake of the tablets was investigated. Out of 6 cases treated 5 cases had temporary disappearance of the organisms, but the follow-up examination 5 weeks later showed that one of three cases had relapsed.

Seven of the total of 22 patients who received oral medication complained of gastralgia and epigastric fullness, and four had generalized eruption due to the drug.

(4) Effect of 3-acetylamino-4-hydroxyphenylarsonic acid

Twenty patients were given 2 vaginal tablets of 3-acetylamino 4-hydroxyphenyl arsonic acid daily Trichomonas disappeared temporarily in all cases. There was recurrence of the disease in none but one case at follow up examination one week later one of 7 cases 2 weeks later 2 of 5 cases 3 weeks later, 4 of 10 cases 4 weeks later Side effects due to the medication were negligible.

Summary

All four drugs showed fairly high incidence of recurrence of the infestation when only the vaginal tablets were used. The causes of relapse were firstly trichomonad infestation is present not only in the vagina, but also in the urinary tract; secondly trichomonads can infest the urogenital organs of the partners of the patients. Therefore, the treatment of female trichomoniasis should be carried out in the following way

(1) vaginal tablets applied locally;

(2) simultaneous administration of oral tablets;

(3) the partners of the patients must be given the drug orally at the same time.

These three methods must be applied simultaneously and the treatment must be continued for more than 2 weeks.

Résumé

Les auteurs ont traité la trichomonase chez la femme avec 4 produits:

) la trichomycine

b) l'AP 1231

) l'acétylamino-2 nitro-5 thiazole

d) l'acide acétylamino-3 hydroxy-4 phénylarsinique.

Ils comparent ensuite les résultats obtenus avec ces 4 produits. Les 4 produits ont montré un pourcentage de réinfection assez élevé lorsque les comprimés vaginaux étaient employés seuls.

Les causes de rechutes furent

1 le fait que l'infection à trichomonas n'est pas seulement présente dans le vagin, mais dans le système urinaire;

2° les trichomonas peuvent contaminer les organes génito-urinaires des partenaires des malades.

Le traitement de la trichomonase chez la femme devrait donc s'établir comme suit

1 application locale de comprimés vaginaux;

2° administration simultanée de comprimés par voie buccale

3° traitement simultané des partenaires par voie buccale.

Ces trois points doivent être suivis simultanément pendant plus de 2 semaines.

Zusammenfassung

Die angewandten Medikamente zeigten eine relativ hohe Reinfektion, wenn nur vaginale Tabletten angewandt wurden. Die Ursache des Rückfalles bestand darin, daß sich Trichomonas nicht nur in der Vagina, sondern auch im Harntrakt befindet; ferner kann Trichomonas die Urogenitalorgane des Partners der Patientin befallen aus diesem Grund sollte die Therapie wie folgt durchgeführt werden

1 vaginale Medikamentenapplikation;

2. orale Behandlung

3. orale Medikamentenapplikation für den Partner der Patientin.

In the male, a 10 cm urethral bougie is introduced into the urethra every 12 hours, taking the same precautions as the female as regards evacuation of the bladder.

Treatment is continued for 7 days In some cases, only 6.

The urethral bougies have the following composition Stovarsol 7 5 g, sugar 15 g, gum arabic 10 5 g lactose 3 g, lanolin 3.5 g, glycerin 2 g, water 2 c.c., divided into 30 bougies 10 cm long each containing 0.25 g of Stovarsol. Any other excipient may be used as long as it melts readily at body temperature and has sufficient consistency to permit easy introduction into the urethra.

III Proof of Cure

It is necessary to establish an international "proof of cure"

"Clinical proof" is absolutely valueless, only "parasitological proof" is of any value. Trichomoniasis is cured only when there are no trichomonads in the discharge.

But in practice it is not always easy to know when trichomoniasis has been cured, even when trichomonads are not found in the exudate, for the following reasons (i) Application in the vagina of a drug that is active against trichomonads almost always causes the disappearance of the organisms, at least temporarily If the trichomoniasis is not cured, they reappear, generally within 2 to 3 weeks. Consequently a female cannot be considered cured if no trichomonads are found in the vagina immediately after treatment. (ii) Trichomonads are difficult to detect in the female urethra. A negative finding is of no value as proof of cure. (iii) It is even more difficult to detect trichomonads in the male urethra and a negative finding after treatment has even less value as a proof of cure. (iv) When the vaginal discharge contains a large number of leukocytes detection of trichomonas can be extremely difficult. A negative finding is therefore of little value.

If trichomonads persist in any localization in the female after treatment, they soon reappear in the vaginal discharge. If they persist in the male, they reappear in the vaginal discharge of the partner 8 to 10 days after sexual intercourse. For this reason, I recommend looking for trichomonads in the vagina after treatment to determine whether or not trichomoniasis has been cured. If the patient is married, she must have had sexual intercourse with her husband after treatment.

The test is always made by examining a fresh vaginal smear If necessary the test is repeated several times. As a result of long

experience, I am convinced this is the most satisfactory and reliable procedure.

I consider that the treatment has *failed* if a single trichomonad is found in any test.

I consider that the *treatment has been effective* when no trichomonads are found in the vaginal exudate 2 to 3 months after the end of treatment and the discharge is not microscopically suspicious.

I consider a *male is cured* only if his partner, after normal sexual intercourse with him, has no trichomonads in the vagina after the same lapse of time. Under such circumstances, I pay no more attention to him.

There can *never* be certainty that *an unmarried male is cured* (even when symptoms, if any have disappeared) until the vagina of a partner has been examined two months after intercourse if no trichomonads are found, it can be stated that he is cured.

IV Problem of Reinfection after Treatment

In treated patients, if there remains any focus of trichomonad infection, the organisms will spread from such focus to the more typical sites. Such cases are *relapses* and the treatment is considered a failure.

But if trichomonads return as a result of a new infection, it is a case of *reinfection* This point may sometimes be easily settled by questioning, but in other cases it may be very difficult or even impossible. If trichomonads are found after tests have been consistently negative during 4 to 6 months after treatment, it is certainly a reinfection.

When there is great sexual promiscuity reinfection is very frequent and a cure is impossible to obtain.

V Statistics and Results

Among the cases of trichomoniasis which I have seen and treated, I have been able to follow 44 females who were examined more than two months after treatment. They included 30 married women whose husbands also were treated, 5 widows, 4 divorcees, 5 unmarried women.

Very frequently the treatment produced urethral irritation in both males and females, which disappeared spontaneously within a few days after the end of treatment. In a few cases I observed true cystitis

Thiery M, Onghena, G., Caspary, J. et Waefelaer A. Traitement de la vaginite à trichomonas à l'aide de dérivés de l'amino-2, nitro-5 thiazol. Proc. 1st Canad. Symp. Montreal 1959, Gynaecologia 149 (Suppl.): 134-137 (1960)

Clinique gynécologique et obstétricale, Université d'Etat, Gand, Belgique
Dir.: Prof. Dr. F. de Rom

Traitement de la vaginite à trichomonas à l'aide de dérivés de l Amino 2, Nitro-5, Thiazol

Treatment of Trichomonas vaginitis with Derivatives of 2-Amino-5-Nitrothiazole

Behandlung der Trichomonas vaginitis mit Derivaten von Amino-2 Nitro-5 Thiazol

M. Thiery, G. Onghena, J. Caspary et A. Waefelaer
Gand, Belgique

Dès la fin de 1956 et suite aux publications enthousiastes de plusieurs auteurs Américains, nous avons entrepris l étude du traitement peroral de la vaginite à Trichomonas à l aide d aminitrozol (acétyl-amino-2, nitro-5 thiazol) Nos résultats furent publiés ailleurs. Nous n en rappelons que les conclusions

a) Une première série de malades fut traitée par la voie orale uniquement. Les conjoints reçurent 3 × 100 mg d aminitrozol par jour Après une cure de 10 jours nous obtînmes 12% de guérisons parasitaires chez les femmes traitées de la sorte.

b) Dans une seconde série de malades des tablettes vaginales renfermant 50 mg d aminitrozol, furent ajoutées à la cure perorale précitée. Ce traitement combiné nous donna 38% de guérisons parasitaires.

Il découle de cet essai que les résultats du traitement peroral sont décevants En associant un traitement local à la cure perorale, on peut améliorer le taux des guérisons. Ces conclusions rejoignent celles des auteurs anglais.

Vu le grand intérêt pratique que présenterait la possession d un antitrichomonasique spécifique et actif par voie générale, nous avons poursuivi nos recherches cliniques avec deux dérivés de l amino-2,

nitro-5 thiazol, synthétisés à cet effet le benzoylamino-2, nitro-5, thiazol et le α-thénoylamino-2, nitro-5, thiazol. Les lecteurs s'intéressant aux aspects chimiques et pharmacodynamiques de la question, pourront trouver de plus amples détails dans les travaux de COCKLER et de BUU-HOI.

Le benzoylamino-2, nitro-5 thiazol, expérimenté sur l'animal, s'est révélé sensiblement plus actif et en même temps moins toxique que le dérivé acétylé correspondant. Aux doses perorales de 100 à 900 mg/24 h la tolérance en est parfaite chez l'homme. Par contre, il semble exister dans à peu près 15% des cas une intolérance aux ovules. Il suffit presque toujours d'en avertir la malade pour qu'elle continue, nonobstant l irritation le plus souvent passagère, l application des ovules.

Posologie chacun des conjoints prend 3 comprimés dragéifiés par jour (3×100 mg) durant 14 jours. En plus, la malade introduit chaque soir un ovule (50 mg) dans le vagin durant 12 jours. Les rapports sont proscrits et on demande à la malade de s abstenir d'irrigations vaginales. Une semaine après la fin de la cure la femme est controlée on recherche le Trichomonas vaginalis à frais (microscope à contraste de phases) et sur frottis coloré (PAPANICOLAOU). Les résultats d'un seul traitement combinée sont résumés dans le tableau I.

Tableau I

	Nombre de cas	Guérisons symptomatiques	Guérisons parasitaires
Trichomonase symptomatique	24	11	6
Trichomonase asymptomatique	18	—	4
Total	42	—	10

Le α-thénoylamino-2, nitro-5 thiazol possède une activité in vitro supérieure à celle des dérivés acétylé et benzoylé. Sa toxicité chez l animal est négligeable. Aux doses testées (300–900 mg dd. per os) la toxicité du produit chez l'homme est nulle. Le produit fut employé par la voie orale uniquement, chacun des époux ingérant 3×dd 1 comprimé renfermant 100 mg de substance active durant 14 jours. Proscription des rapports sexuels ainsi que d'irrigations vaginales. Contrôle comme pour le dérivé précédent. Les résultats obtenus à l aide d'une seule cure vaginale se retrouvent dans le tableau II.

Tableau II

	Nombre de cas	Guérisons symptomatiques	Guérisons parasitaires
Trichomonase symptomatique	17	5	2
Trichomonase asymptomatique	13	—	3
Total	30	—	5

Nous concluons de cette étude comparative que ni le dérivé benzoylé, ni le dérivé thénoylé ne représentent une acquisition réelle ment efficace pour le traitement de la Trichomoniase vaginale.

Nous nous sommes attachés à savoir pour quels motifs les dérivés de l amino-2, nitro-5 thiazol qui sont cependant de puissants antitrichomonasiques in vitro échouent en clinique. Nous croyons pouvoir retenir deux hypothèses susceptibles d expliquer ce phénomène. a) Quoique les dérivés se retrouvent dans le sérum, les concentrations sanguines de substance active pourraient être situées au dessous de la dose léthale pour le parasite. C'est ce que nous avons controlé à l aide de la chromatographie ascendante sur papier (tableau III). Nous

Tableau III

Produit	Doses [illegible] (mg/kil)	Urines (γ/ml)	Fèces (γ/mG)	Sang (γ/ml)
Acétylamino-2, nitro-5 thiazol	300–900	nég.		<100
Benzoylamino-2, nitro-5, thiazol	300–900	nég	300–600	< 30

avons trouvé que le taux sanguin du dérivé acétylé, suite à l'ingestion journalière de doses de 300–900 mg, reste très inférieur à 100 γ d aminitrozol par ml de sérum, chiffre qui, d'après les travaux de CAVIER c. s. représente la dose léthale après un contact in vitro de 6–24 heures, de sorte que l'hypothèse formulée nous semble admissible b) Une autre possibilité pourrait résider dans le fait que le produit ingéré se métabolise, donnant naissance à des substances dont l ac tivité spécifique serait plus faible. Un argument qui plaide en faveur d une telle hypothèse est le suivant. Quoique nous n ayons jamais pu

mettre en évidence dans les chromatogrammes urinaires, provenant de malades ayant ingérées des fortes doses du dérivé benzoylé (900 mg) un spot correspondant au niveau prévu pour cette substance (Rf = 0 8) nous avons souvent trouvé une tache brunâtre prenant une coloration jaune aux vapeurs d ammoniaque et située au bas du chromatogramme. Le Rf (= 0,15) de cette tache exclut la présence de benzoylamino-2, nitro-5 thiazol tel quel mais, comme la coloration au contact de l ammoniaque est caractéristique des dérivés de l amino-2, nitro-5, thiazol, nous croyons nous trouver en présence d un dérivé de l'amino-2, nitro-5 thiazol.

Résumé

Les auteurs décrivent les résultats cliniques du traitement peroral combiné (peroral et local) de la Trichomonase vaginal à l'aide de trois dérivés de l'amino-2, nitro-5, thiazol. Ceux-ci sont décevants tant au point de vue de la guérison symptomatique que parasitaire. Ils essayent d'expliquer la discordance existant entre les résultats cliniques d'une part et des études in vitro d'autre part.

Summary

The authors discuss the clinical results of combined treatment (local and oral) of vaginal trichomoniasis with three derivates of 2-amino-5-nitrothiazol. They are disappointing as far as the symptomatic and the parasitic cures are concerned.

The authors try to explain the discrepancy between in vitro tests and clinical results.

Zusammenfassung

Die Autoren diskutieren die klinischen Resultate der kombinierten oralen und lokalen Trichomonasbehandlung mit Derivaten von Amino-2 Nitro-5 Thiazol. Die Resultate sind unbefriedigend.

Fortier Lise Traitement de la trichomonase chez la femme par un nouveau dérivé de l'imidazole. Proc. 1 Canad Symp Montreal 1959. Gynaecologia 149 (Suppl.) 158–164 (1960)

Service de Gynécologie, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Canada

Traitement de la trichomonase chez la femme par un nouveau dérivé de l'imidazole

Treatment of Trichomoniasis in the Female with a New Imidazole Derivative

Behandlung der Trichomonose der Frau mit einem neuen Imidazolderivat

Lise Fortier

Qu un gynécologue de peu d expérience s attaque à un problème aussi épineux que celui des vaginites à trichomonas peut sembler présomptueux. Mais il ne faut pas oublier qu à titre de derniers venus dans une ville, nous récoltons dans nos cabinets de consultation tous les cas de trichomonase que nos aînés ont traités sans succès. Aussi sommes nous désireux d'essayer tous les nouveaux produits, les autres ayant été utilisés en vain.

Celui dont nous parlerons aujourd'hui est le 8823 R. P., ou Flagyl, un nouveau dérivé de l'imidazole i.e. l'hydroxy 2 ethyl-1 methyl 2 nitro-5 imidazole, dont la toxicité aiguë chez les souris est très faible, la dose léthale 50% étant de 4,3 g/kg per os. L administration quotidienne per os chez le chien à dose de 100 mg/kg et chez le rat à dose de 50 mg/kg pendant un mois n a produit aucune anomalie constatable.

Le 8823 R. P est actif sur les cultures de trichomonas vaginalis à 1 p 400 000 n a aucune action sur le Candida Albicans même à 1 p. 1000 et ne semble aucunement nuire au bacille de Doderlein. In vivo, si on applique la méthode d'inoculation de Lynch et ses collaborateurs en injectant 0,5 ml de culture pure sous la peau dorsale des souris, on constate la formation de collections purulentes infestées de trichomonas. Mais si ces souris reçoivent du 8823 R. P tout de suite après et une fois par jour pendant quatre jours à dose de 12 mg/kg il n y a pas de formation d abcès et on ne retrouve pas de trichomonas dans les frottis

Les dosages colorimétriques et biologiques ont montré que chez le rat, 10 à 15% du produit s'élimine dans l urine en 48 heures.

L usage de ce médicament chez l être humain a été fait pour la première fois par Durel et ses collaborateurs au début de 1959 et ils en ont publié les résultats dans un communiqué présenté à la Société Française de Gynécologie. Ces résultats avaient semblé des plus encourageants, le médicament étant efficace dans le traitement de la trichomonase urogénitale par voie orale.

Pour poursuivre l expérience commencée par Durel et ses collaborateurs, nous avons utilisé le 8823 R. P dans les cas de trichomonase vaginale qui se sont présentés à la clinique de gynécologie de l'hôpital Notre Dame. A cause du peu de temps dont nous avons disposé le médicament ne nous étant parvenu qu au mois de juin, ce travail est nécessairement un exposé préliminaire.

Méthode

Un examen à l état frais des sécrétions vaginales a été fait chez toutes les patientes se plaignant de leucorrhée verdâtre et de prurit vaginal. Si l examen était positif, on demandait à la patiente de nous amener son partenaire sexuel, s'il y en avait un, afin de l examiner et de le traiter. Sur les 39 cas, 7 des partenaires masculins étaient infectés et furent traités avec succès.

Dans une première série, 31 patientes reçurent 250 mg de Flagyl deux fois par jour par voie orale et 500 mg par jour par voie vaginale pour 10 ou 20 jours. Dans une seconde série, huit autres patientes reçurent 500 mg par jour par voie vaginale seulement pendant 10 ou 20 jours. Par la suite les patientes furent revues à intervalle de 2, 4 6 8 12 semaines. Si les frottis étaient négatifs, une culture était faite en milieu consistant en un bouillon de peptones additionné de la viande hachée qui a servi à le préparer. Les patientes n étaient considérées guéries que si les cultures étaient négatives.

Résultats

Toutes les patientes traitées par voie vaginale et orale ont été guéries sauf les cas no 8, 30 et 31 qui ne sont pas revenus pour contrôle et les cas no 9 et 29 qui n ont eu qu un seul contrôle après deux semaines de traitement, le recul du temps n étant pas suffisant pour les considérer comme guéris.

Huit des patientes eurent des contrôles jusqu à 12 semaines après

Tableau I

No du cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de laboratoire trichomonas		Dose orale	Traitement par 8823 R.P.		
			Frottis	Culture		Durée	Dose vaginale	Durée
1	1 année	Vaginite à trichomonas	nég.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
2	1 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
3	4 ½ ans	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
4	2 ans	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
5	3 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j	10 j.	500 mg	10 j.
6	2 semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
7	5 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
8	5 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
9	6 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
10	2 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
11	plusieurs mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
1	3 ans	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
13	8 jours	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
14	plusieurs mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
15	6 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
16	quelques semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
17	15 jours	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.		250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
18	1 an	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.		250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
19	6 mois	Vaginite à trichomonas	pos.		250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
20	15 jours	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	13 j.
21	8 semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
22	3 semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.

Examen post traitement											
2 semaines		4 semaines		6 semaines		8 semaines		12 semaines		Observations	Résultats
Prél.	Cult.	Prél.	Cult.	Prél.	Cult.	Prél.	Cult.	Prél.	Cult.		
nég.	nég.	–		nég.	nég.	–	–	nég.	nég.	Mari traité pour urétrite	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	–						Mari traité pour urétrite Chez elle, échec par voie vaginale seule	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.		–	Mari traité pour urétrite à trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.		–	nég.	nég.			Mari traité pour urétrite à trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			Mari traité pour urétrite à trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.					Mari traité pour urétrite à trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.				–			Vagin sec	Guérison
	–					–	–	–		N'est pas revenue pour contrôle	–
nég.	nég.							–		Vagin normal	
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			–		Leucorrhée persiste sans trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	Partenaire traité pour urétrite à trichomonas Vagin normal	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.					Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.							Echec par la voie vaginale seule	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.			nég.	nég.	Vagin normal	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.					Vagin sec	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.	nég.	nég.			Leucorrhée sans trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.							Vagin sec	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.					Vagin sec	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.			nég.	nég.	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.					Vagin sec	Guérison

Tableau I (Suite)

No des cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de laboratoire trichomonas			Traitement par 8823 R. P		
			Frottis	Culture	Dose orale	Durée	Dose vaginale	Durée
23	1 année	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
24	1 année	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
25	3 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	–	250 mg 2 f p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
26	2 ans	Vaginite à trichomonas	pos.	–	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
27	18 mois	Vaginite à trichomonas	pos.		250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
28	8 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
29	3 semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
30	2 mois	Vaginite à trichomonas	pos.		250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
31	6 mois	Vaginite à trichomonas	pos.		250 mg 2 f. p. j.	10 j.	900 mg	20 j.

Tableau II

No des cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de laboratoire trichomonas		Traitement par 8823 R. P	
			Frottis	Culture	Dose voie vaginale	Durée du traitement
I	plusieurs mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
II	6 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
III	plusieurs mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
IV	1 année	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
V	plusieurs mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
VI	1 année	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
VII	plusieurs mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	20 jours
VIII	2 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	nég.	500 mg	10 jours

le début du traitement, 8 jusqu à 8 semaines, 17 jusqu à 6 semaines. Ces contrôles se montrèrent toujours négatifs.

Examen pour trichomonas											
2 semaines		4 semaines		[illegible] semaines		8 semaines		12 semaines		Observations	Résultats
Frot.	Cult.	Frot.	Cult.	Frot.	Cult.	Frot.	Cult.	Frot.	Cult.		
nég.	nég.	nég.	nég.	–	–		–	nég.	nég.	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	–	–	nég.	nég.		–	–	–	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.			nég.	nég.	–	–	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.		–	nég	nég.	–	–	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	–	–	nég.	nég.			nég	nég.	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	–					–	nég.	nég.	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	–						–		Vagin sec	Guérison
		–		–					–	N'est pas revenue pour contrôle	–
								–		N'est pas revenue pour contrôle	–

Examen pour trichomonas											
2 semaines		[illegible] semaines		[illegible] semaines		8 semaines		12 semaines		Observations	Résultats
Frot.	Cult.	Frot.	Cult.	Frot.	Cult.	Frot.	Cult.	Frot.	Cult.		
nég.	pos.	nég.	nég.	nég.	pos.			nég.	pos.	Dans la culture, présence de trichomonas; vagin sec	Echec ou réinfection
nég.	pos.					pos.	pos.			Remise au traitement mixte, voie orale et vaginale	Echec
										N'est pas revenue pour contrôle	–
nég.	nég	nég.	nég.	nég.	nég.	nég	nég.			Vagin normal	Guérison
nég.	nég	nég.	nég.	nég.	nég.	nég	nég.			Leucorrhée fortement diminuée sans trichom.	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.							Vagin normal	Guérison
nég.	nég.	nég	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			Leucorrhée persiste sans trichomonas	Guérison
nég.	pos.	nég	pos.			nég.	pos.			Remise au traitement mixte voie orale et vaginale	Echec

Dans la deuxième série, celle des patientes qui reçurent un traite ment par voie vaginale seulement, il y eut deux echecs francs et un

autre echec qui pourrait être une réinfection, la culture ou les frottis demeurant positifs. Une patiente ne s est pas présentée pour contrôle trois patientes eurent des tests négatifs après huit semaines et une après quatre semaines.

Les cas d échec II et VIII furent retracés et reçurent par la suite une médication par voie orale et vaginale et actuellement ne présentent plus de trichomonas ni dans les frottis ni dans les cultures.

Discussion

Nous avons été enthousiasmés par les résultats obtenus avec ce médicament. Les seuls echecs furent ceux ou la seule médication vaginale fut utilisée. Ceci nous porte à croire qu il y avait, dans ces cas, des foyers infectieux extravaginaux. Nous pensons, en particulier, à une patiente qui présenta en même temps que les premiers signes d une vaginite à trichomonas des signes de cystite, que nous suivîmes pendant un an sans succès et qui, bien que n ayant aucune activité sexuelle, était continuellement réinfectée et dans l urine de laquelle nous avons trouvé, à quelques reprises, du trichomonas. Cette patiente a été et reste guérie depuis qu elle a reçu Flagyl.

Aucune des patientes ne s est plainte d intolérance digestive ou d autres effets secondaires. En raison de ces succès nous continuerons l expérience et nous avons l intention de tenter de guérir les vaginites avec la seule médication orale.

Résumé

L auteur été enthousiasmée par les résultats obtenus vec le RP 8823. Elle traité vec succès 31 cas d'*urétrites et de* vaginites à Trichomonas vaginalis par l'administration combinée, orale et vaginale, de ce médicament. Le traitement par voie vaginale seule, appliqué dans 8 cas de vaginite à Trichomonas,   entraîné 4 succès et 4 échecs.

Summary

The author was impressed by the results obtained with RP 8823. She successfully treated 31 cases of T vaginalis urethritis and vaginitis by the combined oral and vaginal route, and treated 8 cases of T vaginalis vaginitis by the vaginal route only with 4 failures and 4 cures.

Zusammenfassung

31 Patientinnen mit Trichomonas vaginalis und Trichomonas urethritis wurden erfolgreich mit dem Präparat RP 8823 oral-vaginal behandelt.

Bibliography of Parts Three and Four
Bibliographie des 3ème et 4ème parties
Literatur zum dritten und vierten Teil

SYMPOSIUM SUR LES URÉTRITES NON-GONOCOCCIQUES

Monaco 1954 vol. 1, p. 101 (Masson, Paris 1957)

SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LES INFESTATIONS À TRICHOMONAS

Reims 1957 vol. 1, p. 581 (Masson, Paris 1958)

ACKERMANN, A. Derm Z. *71* 132 (1935).
ALLEN, E. Amer. J Obstet. Gynec. *30*. 565 (1935). – Amer J Surg. (1936). – Amer. J Obstet. Gynec. *45* 246 (1943). Amer. J Obstet. Gynec. *51* 387 (1946).
ALLEN, E. AND BUTLER, S. Amer. J Obstet. Gynec. *51* 387 (1946).
ALLISON, G G. Sth. Amer J Med. *36* 82 23 (1943).
APPELBAUM, E. AND LEFF W A. J amer med. Ass. 138, 119 (1948).
ARCHAWSKY, M. AND SAMINA, M. Urologija *13* 255 (1943).

BARNES, J Les Infestations à trichomonas, p. 352 (1957). Bull. Sc. fr Gynec. *28* 222 (1958)
BARNES, J. BOUTWOOD, A, HADDEN, E.; LEWINGTON, W; LESTER E. AND HARAM, B. J Brit. med. J 1160–62 (1957).
BARRETTO, M. P FILHO, Z. M.; OLIVEIRA, P M. W; MENDONCA, J; SAOUD, J.; GUIMARAES, J AND VILA, E. Rev Ass. Med. brasil. *4* 126 (1958).
BAUER, H. Derm. Wschr. *115* 49 (1942). Z. Urol. *5* 224 (1952). Zbl. Gynäk. *7* 246 (1952). Derm. Wschr *136* 37 (1957). Rapport Soc de Dermatologie, Erlangen 28 juin (1957). Gynéc. prat. *8* 361 (1957). Les Infestations à Trichomonas. p. 21 (1957).
BAUM, H. C. Med. Clin. N. Amer *42* 263–65 (1958).
BEDOYA, J M. Gynéc. prat. *8* 403 (1957). Gynéc. prat. *8* 413 (1957). Tricomoniasis sexual humana. (Facta, Valencia 1959).
BEDOYA, J M. AND FORT ORTEGA, J M. Gynéc. prat. *2* 97 (1958).
BEDOYA, J M. AND RIOS, G Geburtsh. Frauenheilk. *10* 989 (1958).
BEDOYA, J. M., RIOS, G AND RICO, L. R. Geburtsh. Frauenheilk. *8* 990, 991 997 (1958).
BENSEN Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. *12* 661 (1908).
BERIC, B. AND MILETIC, M. Zborn Rad. Inst. Fiziol. (Beograd). Treceg Kongr Ginek. Jugosl. (1956)
BIEBER, S. Med Ann. D. C. *22* 17–22 (1953).
BLAND, P B. et al. Amer. J. Obst. Gynec. *32* 835 (1936). J. amer med. Ass. *115* 1013 (1940)
BLAND, P B AND RAKOFF A E. Vida nueva *37* 467 (1936).
BONESTELL J Parasit. *22* 511 (1936).
BORDO Wom. Venner Dermat. *3* 54 (1957).
BOURNE, A. British Obstr and Gynec. Practice Vol. 2. (Heinemann, London 1955).
BRADY L. AND REED, R. D Amer Surg *115* 840 (1942).
BRENNER cit. par [illegible] in Shornik lek. *43* 1 (1941).
BREWER, J L; HALPERN, B. AND THOMAS, J Amer J Obstet. Gynec *74* 834 (1957).

Bornet S. R. M. Catterall, R. D. and Williamson, M.: Brit. med. J *1* 78–80 (1955).
Buu-Hoi, N P Xuong, N. D. and Zajdela, F: Bull. Soc. Chim. Fr. *11 12* 1591 (1955).
Buxton, L. Obstet. Gynec., N. Y Vol. 12, *6* (1958).
Bykhowsky and Goochansky Ann. Mal. vénér *30* 92 (1935).

Candiani, G B. La Tricomoniasi vaginale, p. 172 (Salpietra, Florence 1953). Rev Obstet. Ginec. Vol. viii, *2* 101 (1953).
Carlson, L. A. Quart. Bull. Northw Univ med. Sch. *22* 326–29 (1955).
Carson R. B. Urol. cutan. Rev *51* 23 (1957).
Catterall, R. D.: Les Infestations à Trichomonas. p. 355 (1957).
Catterall, R. D and Nicol, C. S. Brit. med. J *2* 29–31 (1957).
Catterall, R. D. and Williamson, M.: Brit. J vener. Dis. *31* 119–23 (1955).
Cavier, R. Savel, J and Rucart G. Les Infestations à Trichomonas. p. 323 (1957).
Chappaz, G: Biol. vég. vil, *116*: 86 (1946). – Bull. Acad. nat. Méd. *1* and *2* 43 (1955). *Les Infestations à Trichomonas p. 161 (1957).*
Chappaz, G and Chatellier, X. Vaginites à Trichomonas, p. 134 (Doin, Paris 1951).
Coutts, W E. and Silva-Inzunza, E.: Acta Venerol. *51* 23 (1952).
Coutts, W E. and Vargas-Salazar, R. Brit. J vener. Dis. *24* 109–20 (1948). – et al. Rev Chil. urol. *15* 48 (1952). – et al. Brit. J vener Dis. *28* 97 (1952). – et al.: Brit. med. J *2* 885 (1955). – et al. Urol. cutan. Rev *55* 148 (1951).
Cockler, A. G; Kupferberg, A. H. and Millman, H.: Antibiot. Chemother N. Y *5*: 540 (1955).
Curtis, A. J J amer. med. Ass. *74* 1706 (1920).
Cuthbert E. J R. Practitioner *174* 222–24 (1955).

Davis, C. H.: Amer. J Obstet. Gynec. *18* 196 (1924). J amer med. Ass. *157* 126 (1955)
Dessari Ann. Ostet. Ginec. *61* 281 (1939).
Del Castillo, A Galli, M. J clin. Endocrin. *9* 1362 (1949).
Demino, J E.: Northw med. J *54* 992 (1955).
Depooter, L. C. R. Soc. franç. Gynéc. *28* 53 (1958).
Deschiens and Kirschner cit. par Siboulet, Symp. de Reims. (1957).
Dobell Parasitology *26* 531 (1934). – *31* 178 (1939). *34* 101 (1942). – *35* 134 (1943).
Dock, G Med. News (N Y.) *65* 690 (1894).
Donné, A. C. R. Acad. Sci. *3* 385 (1836).
Dunlop E. M. C. Phillips E. and Watt J D Brit. J vener. Dis. *34* 57 (1958).
Durel, P Prophyl. Sanit. Soc. *26 Mars* 48–65 (1954). Bull. Acad. Méd. *3 and 4* 65 (1954). Gynéc. prat. *6* (1957). Les Infestations à Trichomonas. p. 114 (1957). Gynéc. prat. *8*. 459 (1957).
Durel, P and Roiron, V Gynéc. prat. *8* 381 (1957).
Durel, P., Roiron, V Siboulet A et Borel, L. S. C. R. Soc. franç. Gynéc. 19 janvier (1959).

Elder, C. A. Amer J Obstet. Gynec. *43* 1054 (1942).
Escomel Presse méd. *48* 172 (1940).

Ferguson, R. T and Edgerton, C. S. Virginia med. Monthly *77* 643 (1950).
Feinberg, J G. and Whittington, M. J. J clin. Path. *10* 327 (1957).
Feo, L. G Amer J Obstet. Gynec. *65* 1330 (1953).
Feo, L. G. and Fetter, T R. J Urol. *80* 72–74 (1958).
Feo, L. G. and Col. Brit. J vener. Dis. Vol. xxxii. *4* Dec. (1956). J Urol. *75* 711 16 (1956). Amer J trop. Med. Hyg. *24* 195 (1944).
Filler, J W Int. Rec. Med. *168* 557 59 (1955).
Freed, L. P S. Afr. med. J *22* 223–26 (1948).

Garcia, R. A.: Rev. méd. Cubana 50 428 (1939).
Gardner, H. L. and Dukes, C. D. Amer. J. Obstet. Gynec. 69 962 (1955). – Obstet. Gynec., N. Y. 8 591–96 (1956).
Gardocki, J. F.; Tanaka, R. K.; Wilson, L. R. Sonnenblick, J. G.; Hettwer, B. R. and P'an, S. Y. Antibiot. Chemother., N. Y. 3 490–493 (1953).
Gready, T. G. Mississippi Doct. 33 213–14 (1956).
Greenblatt R. B. West. J. Surg. 53 135 (1945).
Grunder, R. J. Antibiot. Chemother., N. Y. 2 119–22 (1952).
Greenhill, J. P. Amer. J. Obstet. Gynec. 16 870 (1928). – J. amer. med. Ass. 96 1862 (1931). Year Book of Obstet. Gyn. p. 434 (1942). Year Book of Obstet. Gyn. pp. 407–410 (1950).
Goodall: J. Obstet. Gynaec. brit. Emp. 45 597–608 (1938).
Gronner Z. Haut-Geschlkr. 7 1–8 (1949).
Gruber, W. A. J. Urol. 76 83 (1956).

Harder, J. M.; Deeroa A. and McGregor, J. R. J. Mich. med. Soc. 53 888 (1954).
Harkness, A. H. Non gonococcal urethritis. (Livingstone, Edinburgh 1950).
Hegner and Ratcliffe. J. Parasit. 23 225 (1937).
Hess, E.: Klin. Wschr. 44 1937 (1933). Klin. Wschr. 14 240 (1935). Gynak. Obstet. 54 191 (1936). J. Egypt. med. Ass. 21: 813 (1938).
Hibbert G. F. Amer. J. Obstet. Gynec. 25 465 (1933).
Hoover, W. H. V.; Bailey F. A. and Farley W. W. Antibiot. med. 4 31–34 (1957).
Hoehne, O. Zbl. Gynäk. 40 4–15, 113–118 (1916).
Hinckley, J. M.; Dennis, W. R. and Haggott J. W. Amer. J. Obstet. Gynec. 60 977 (1950).

Iorio, J. and Kupperman, R. J. Int. Rec. Med. 168 723–30 (1955).

Jira, J. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 172 310–329 (1958).
Jirovec, O. and Rodova, H. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 148 338 (1942).
Johnson, G. J. Parasit. 28 369–379 (1942).
Johnson, G. and Kupferberg, A. B. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 67 390–92 (1948).
Johnson, G. and Mayne, R. Amer. J. Obstet. Gynec. 55 852 (1948).

Karnaky K. J. Sth. med. J. 29 939 (1936). – Amer. J. Surg. 48 216 (1940). West. J. Surg. 54 61 (1946). Amer. J. Obstet. Gynec. 61 229 (1951). Postgrad. Med. 9 220 (1951). Sth. med. J. 51 925 (1958).
Katsunuma Bull. Soc. Path. exot. 17 216 (1924).
Kean, B. H. Amer. Obstet. Gynec. 70. 397 (1955).
Kean, B. H. and D. R. Amer. J. Obstet. Gynec. 4 155 (1954).
Kean, B. H. and Weld J. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 89: 218 (1955).
Keutel, H. J. Gynéc. prat. 8 423 (1957). Les Infestations à Trichomonas, p. 151 (1957). Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 172 310 (1958).
Keutel, H. J. and Neumann Zbl. Gynäk. 34 1352 (1955).
Kessel and Thompson Schw. Med. J. 27 133 (1934).
Kessel; Thompson and Wilbar Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 24 735 (1940).
King, A. J. and Gallagher, E. Lancet 1 916 (1946).
King, A. J. and Marsalli cit. Poirier.
King, A. J. Mascall, N. and Prior, I. N. O. Lancet 2 18 (1936).
Kiesling Gynéc. Obstét. 29 116 (1934).
Kistner, R. W. and Duncan, C. J. Obstet. Gynec., N. Y. 4 155 (1954).
Kostic, P. S. A. 9 640 (1949). S. A. 10–11 751 (1949). – S. A. 4 354 (1953). – S. A. 1 19 (1954). Zborn. Rad. Inst. Fiziol. (Beograd). II. Kongr. akus. gin. Jug. 1954 II, 1 (1954). Arch. Gynäk. 184 410 (1957).

Kreig, E. M. G J Mich. med. Soc. 53 749 (1954).
Kupferberg, A. B. Johnson, G and Sprince, H. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y 67 304 (1948).
Kupferberg, A. B. Singher, H. O; Lampson, G Levy L. and Romano, A. H.: Ann. N. Y Acad. Sci. 56 1006 (1953).
Künstler, J.: J Mikrographie 8 317 (1884).

Lambillon, J Kang, T and Pelerents, N. Ann. Soc. belge. Méd. trop. 34 183 (1954)
Langley F Brit. J vener. Dis. 29 213–17 (1953).
Langley F and McEntegart M. G Lancet 1 668 (1953).
Lang, W R.; Israel, S. L. and Fritz, M. A.: Obstet. Gynec., N. Y 11: 352 (1958).
Lee, A. F R. and Keeper, W S. Northw Med. (Seattle). 53 1227–30 (1954).
Leopold, S. U S. armed Forces med. J 4 263 (1953).
Lewis, B. and Carole, G.: J Urol. 19 337 (1928).
Litton, W G. and Litton, W A. J Obstet. Gynaec. brit. Emp. 46 477 (1939).
Lotrao. : Bol. Inst. Clin. quir. (B. Aires) 4 295 (1928).
Lynch, J Holley B. C. and Marotson, J Antibiot. Chemother N. Y 9 Sept. (1955).

Magara, M. Gynéc. prat. 6 (1957).
Magara, M. Amino, E. and Yokoguchi, E. Amer. J. trop. Med. Hyg Vol. 8, 2 March (1953).
Magara, M.; Nittono, H. and Senda, T Antibiot. Med. Vol. 1 7 (1955).
Magara, M. Yokouti, E. Senda, T and Amino E. Antibiot. Chemother., N. Y 4 483 (1954).
Mallin, M. L. and Seeley H. W Arch. Biochem. 3 306–14 (1958).
McCullagh, W M. H. C. R. Soc. franç. Gynéc. 1 50 (1958). Lancet 1 698 (1953).
McV y L. V Laird R. L. Flanagan, J R. and Sprunt D H. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y 72 674–5 (1949).
Moore, S. F J and Simpson, J. W Amer J. Obstet. Gynec. 68 974 (1954).
Morgan J Parasit. Suppl. 27 16 (1941). J Parasit. 35 8 (1949). Bovine Trichomoniasis. (Burgess, Minneapolis 1944).

Ottolenghi-Preti, G F Les Infestations à trichomonas. p. 129 (1957).

Nicol, C. S. Brit. J vener Dis. 34 192 (1958).
Nicol, C. S. Gallagher, E. and Kino, A. J. Brit. J vener Dis. 28 142 3 (1952).
Ninomiya, H. and Suzuoki, Z. J Biochem. (T kyo) 39 321 331 (1952).

P ce, H. R. and Schantz, S. L.: J amer. med. Ass. 162 268 (1956).
P tterson, R. A. N. Y St. J Med. 37 41 (1937).
Perez, M. L. and Blanchard, O. Tricomoniasis vaginal. p. 173. (El Ateneo, Buenos Aires 1944.)
Perl, G ; Guttm cher, A. F and Raggazoni, H. Obstet. Gynec., N. Y 7 128 (1956).
Perin Liermann and Simonnot Rapport Journées Dermat. p. 364–67 Lyon, 26–27 mai, 1951.
Peyter Thèse (Alger 1953).
Peter, R. Prometheus-Verlag. p. 136 Prague 1945. Les Infestations à Trichomonas. p. 155 (1957). Gynéc. prat. 6 431–44 (1957).
Peter, R. nd Jirovec, O Prometheus-Verlag. p. 135, Prague 1945. Proph. 1 102 285 (1954).
Plentl, A. A. Gra M. J Nelson, B. D and Dalali, S. J Amer J. Obstet. Gynec. 71 116 (1958).
Podenier and Koclakow Edit. Toccak. Trad. Centre Econ. et Cult. France-U.R.S.S. (1952).
Pardole, H. D. nd G Li, G Amer J Obstet. Gynec. 65 166–9 (1953).

RADDIN, J B. Clin. Med. *4* 1111 13 (1957).

RAKOFF A. E.: Amer Obstet. Gynec. *42* 267–80 (1947).

RAY J. L. AND MADDOMAN, G M. West. J. Surg. *64* 581 (1956).

READ C. P AND ROTHMAN, A. Amer J Hyg. *61* 249–260 (1955).

REICH, W J NECHTOW M. J RUBINSTEIN, H. W AND DORWALD, A. M.: Illinois med. J *108* 278–9 (1955).

RIBA, L. W: Arch. surg., Chicago *73* 833–58 (1956).

RIFF Gynéc. Obstét. p. 274 (1934).

ROUBICEK M. Dtsch. med. Wschr. *45* 546 (1933). – Zbl. Gynäk. *60* 567 (1936).

ROGERS, C. S. BELLOTT C. B.; PAUL, M. F YURCHENCO, J. A. AND GEYER, G Antibiot. Chemother., N Y *6* 231–42 (1956).

ROLAND, M. YEPROVSKY E. C. AND LENHART W: Obstet. Gynec., N. Y *7* 459–61 (1956).

ROTH, R. B.: J vener. Dis. Inform. *25* 163–66 (1944).

SALISBURY, J H. Amer. med. Sci. *55* 371 (1868).

SAMPAIO Trab. Soc. port. Derm. Vener. *13* 255 (1955).

DOM SANTOS AND ZAGURY An. bras. Ginec. *16* 157 (1943).

SCHAW-HENDRIKSEN AND KEBERT. West. J. Surg. *60* 563 (1952).

SCHMIDT AND KAMNIKER Arch. Gynak. *127* 362 (1926).

SCHLOSSBERG, R.: Zbl. Gynäk. *45* 410 (1957).

SENECA AND IDES Amer. J. trop. Med. Hyg. *2* 1948 (1953)

SIMOULET A. J Méd. Chir. prat. *9* 399–403 (1959).

SIMIC, C. Les Infestations à Trichomonas. pp. 233–36 (1957). – Protoz. *d* 77 (1940)

SIMIC, C. AND PETROVIC Z. Gl. SSV Sen. knj. (1952).

SOREL, C. J Urol. *58* 109–17 (1952).

STABLER, R. M. FEO, L. G AND RAKOFF A. E. J. Parasit. *26* Suppl. 22 (1940). Amer. J. Hyg. *42* 276 (1941). Amer. J Hyg. *45* 529 (1943).

STEIN, I. F quoted by TRUSSELL, R. E. (1943).

STEIN, I. F AND COPE, E. J. Amer J Obstet. Gynec. 22 368 (1931). Amer. J Obstet. Gynec. *25* 819 (1933).

STEWART H. C.; HOOPER, W R. THOMAS, E. G. AND NIXON, W C. W Lancet *2* 1028 (1957).

STRAIN, R. E. J Urol. *54* 483 (1945).

SWARTZWELDER, J. C.; MILLER, J C. FRYE, W W AND VILLA, F Med. Times *83* 704 (1955).

Symposium sur la Trichomonase International Record of Medicine General Practic Clinics, Sept. u. Nov 1955, Vol. 168, No. 9 u. No. 11. pp. 551 565, 709–730.

TROCHLASOW Vestn. Vener. Derm. *30* 49–52 (1956).

THIERY, M. Les Infestations à Trichomonas p. 370 (1957). Bull. Soc. franç. Gynéc. *28* 223 (1958).

TOWNLEY W H. Tex. St. J Med. *51* 5–7 (1954).

TRUSSELL, R. E. J Iowa St. med. Soc. *30* 66 (1940). Proc. Soc. exp. Biol., N. Y *47* 176 (1941). J infect. Dis. *69* 18 (1941). Amer. J Obstet. Gynec. *44* 292 (1942). J Parasit. *32* 573 (1946). Trichomonas Vaginalis and Trichomoniasis. p. 103. (Blackwell, Oxford 1947).

TRUSSELL, R. E WILSON, M. E.; LONGWELL, F. H. AND LANKFORD, K. A. Amer J Obstet. Gynec. *44* 292 (1942).

WAGNER, O. AND HEES, E. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. *135* 310 (1935). Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. *138* 273 (1937).

WALLERY E. Turkey world. May 1950

Walker, R. I., Goldberger, M. A. and Lapid M. S. N. Y. St. J. Med. *51* 937 (1951).
Weller. Z. Hyg. InfektKr. *121* 27 (1938).
Wellerson, R. and Kupferberg, A. B. Publication pending (1959).
Wessel, M.: quoted by Trussell, R. E. (1943).
Westphal. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. *137* 363–76 (1936).
Whittington, M. J. J. Obstet. Gynaec. brit. Emp. *58* 398–405 (1951). – Brit. J. vener. Dis. *33*: 80 (1957). – Bull. Inst. Techn. Vener. *4*: 61–67 (1958).
Wilkins, J. R. and Hinshaw C. T.: Exp. Parasit. *3*: 143–54 (1954).
Willcox, R. R. Brit. J. vener. Dis. *33* 115–17 (1957). – Acta derm.-vener. *37* 327–31 (1957). – Brit. J. vener. Dis. *35* 35–37 (1959). – J. Obstet. Gynaec. brit. Emp., in press (1959).
Wille: Med. Klin. *1* 520 (1918).
Wirtschafter, S. K. and Jahn, T. L. J. Protozool. *3* 83–85 (1956).
Wirtschafter, S. K., Saltman, P. and Jahn, T. L. J. Protozool. *3* 86–88 (1956).
Woodall, P. S., Waldo, E. C. and Winkler, C. B.: Obstet. Gynec., N. Y. *6* 283–4 (1956).
W. Yimo: Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. *141* 411 (1938).

Yaneva, H. and James, M.: C. R. Soc. franç. Gynéc. *27* 421 (1958).
Yang, Y. C. and Li, T. F. Chin. J. Obstet. Gynec. *5*: 19–20 (1957).
Youngblood, V. H. J. Urol. *70*. 926 (1953). – Urologists Letter Club, April 15, 1959
Youngblood, V. H., Tomlin, E. M. and Davis, J. B. J. Urol. *78* 150 (1957).
Youngblood, V. H., Tomlin, E. M.; Williams, J. O. and Kimmelstiel. J. Urol. *79* 120 (1958).

Zebovitz, E.; Evans, J. B. and Niven, C. F.: J. Bact. *70*. 686 (1955).

RESOLUTION – RÉSOLUTION – BESCHLUSS

Resolution

Pursuant to the First Canadian Symposium on Non-Gonococcal Urethritis and Human Trichomoniasis held at Notre Dame Hospital on September 21st and 22nd 1959 the delegates from many countries and the participants have adopted, by 87 votes for and 8 against, the following resolution

We are carrying on within the ideas of the First European Symposium on Trichomonas infestations and we stand by the resolution voted for in Reims (May 28-30 1957).

Résolution

A la suite des journées d études du Premier Symposium Canadien sur les urétrites non-gonococciques et la trichomonase humaine tenues à l Hôpital Notre Dame les 21 et 22 septembre 1959 les délégués de plusieurs pays et les participants ont adopté par 87 voix pour et 8 contre la résolution suivante

Nous continuons à marcher dans les idées du Premier Symposium Européen sur les infestations à Trichomonas et nous appuyons la résolution de Reims (28-29-30 mai 1957).

Beschluß

An der Ersten Kanadischen Tagung über die nicht gonorrhoische Urethritis und menschliche Trichomoniasis, welche im Notre Dame Hospital am 21 und 22. September 1959 abgehalten wurde, beschlossen die Vertreter der verschiedenen Lander mit 87 gegen 8 Stimmen folgendes

Wir sind weiterhin der am 1 Europäischen Symposium vertretenen Ansicht über die Trichomonadeninfektion und stützen uns auf den Beschluß von Reims (28 –30. Mai 1957).

The publication of the Proceedings of the Symposium was made possible due to special grants from the Ministry of Health of the Province of Quebec,
and from Poulenc Ltd. Montreal.

La publication des travaux du Symposium a été réalisé grâce à des octrois spéciaux du Ministère de la Santé de la Province de Québec et de Poulenc Ltée, Montréal.

Die Publikation der Arbeiten des Symposiums konnte dank der Unterstützung durch das Gesundheitsamt der Provinz Quebec und durch diejenige von Poulenc Ltd. Montreal durchgeführt werden.